

R.8683



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5312064002

T
Foll. 616.31
CAM

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL



**RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y
VIROLÓGICOS CON LA APARICIÓN DE CANDIDOSIS ORAL
EN EL PACIENTE ADULTO INFECTADO POR EL VIRUS DE
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).**

TESIS DOCTORAL

D. Julián Campo Trapero

Dirigida por: Dr. D. Antonio Bascones Martínez.

MADRID, 1999





UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

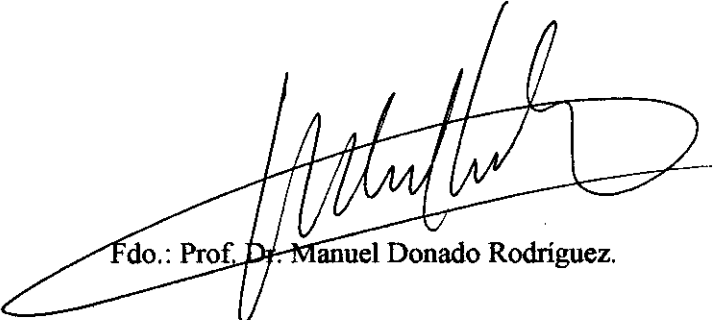
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

D. MANUEL DONADO RODRÍGUEZ, CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA:

Que el Consejo del Departamento de Estomatología III acordó en su reunión del 10 de Junio de 1999 que el trabajo de investigación titulado: **“Relación de los Parámetros Inmunológicos y Viroológicos con la aparición de Candidosis Oral en el paciente adulto infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)”**, realizado por el Licenciado D. Julián Campo Trapero bajo la dirección y tutela del Prof. Dr. Antonio Bascones Martínez reúne todas y cada una de las consideraciones exigidas por Norma y Ley para su lectura, enjuiciamiento y valoración a fin de obtener el Grado de Doctor.

Madrid, a 10 de Junio de 1999



Fdo.: Prof. Dr. Manuel Donado Rodríguez.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

D. ANTONIO BASCONES MARTÍNEZ, CATEDRÁTICO DE MEDICINA BUCAL Y PERIODONCIA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA :

Que el trabajo titulado “**Relación de los Parámetros Inmunológicos y Viroológicos con la aparición de Candidosis Oral en el paciente adulto infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)**”, ha sido realizado bajo su dirección por D. Julián Campo Traperó para optar al grado de Doctor en Odontología.

Asimismo, autoriza la presentación del trabajo ante la Universidad Complutense de Madrid para que cumpla los trámites correspondientes.

Madrid, 9 de Junio de 1999.

Fdo.. Antonio Bascones Martínez.

AGRADECIMIENTOS.

Al Prof. D. Antonio Bascones Martínez, sin cuyo constante apoyo y consejo no hubiera llegado este proyecto, como otros muchos, a buen puerto. Me ha transmitido su, constancia, tesón en el trabajo y su afán de superación. Espero no haber defraudado la confianza que puso en mí. Vaya con él mi agradecimiento más profundo y merecido.

Al Dr. Jorge del Romero Guerrero coordinador del Centro Sanitario Sandoval, ya que su vocación en el trabajo y su perfeccionismo me sirvieron de ejemplo en el desarrollo de este estudio.

Como no a todo el personal de este Centro Sanitario por su calidad humana e incansable dedicación para con sus pacientes. Muy especialmente tengo que nombrar a las doctoras Soledad García, Blanca Menéndez y Carmen García y al técnico Rafael Iniesta.

Al Dr. Jesús Castilla Catalán del Centro Nacional de Epidemiología, por su ayuda más allá del deber en el análisis estadístico descriptivo y analítico de los resultados de esta tesis doctoral.

A todos mis compañeros del Departamento de Medicina Bucal de la Universidad Complutense de Madrid por inculcarme su dedicación y pasión por esta especialidad.

A mis padres, hermanos y amigos por ofrecerme su cariño, ayuda y amistad durante todos estos años.

Por último y muy especialmente a Vicky por ayudarme a soportar pacientemente los momentos de tensión y de desánimo que han jalonado la realización de este proyecto.

“Como nación, durante demasiado tiempo hemos cerrado los ojos ante la realidad, con la esperanza de que la verdad no fuera tan cruda. A veces no sabíamos que estábamos enterrando a personas que habían fallecido por el SIDA. Otras veces lo sabíamos, pero preferimos permanecer callados. [Ahora] nos enfrentamos con el peligro de que la mitad de nuestros jóvenes no lleguen a la edad adulta. Su educación habrá sido desperdiciada. La economía retrocederá. Habrá un gran número de personas enfermas cuya salud no será posible mantener. Nuestros sueños como pueblo quedarán hechos añicos. [Tenemos que] modificar la forma en que vivimos y la forma en que amamos”.

**Mensaje de Thabo Mbeki Vicepresidente de Sudáfrica
en Octubre de 1998**

**A todos los pacientes infectados por el VIH, y
en especial a los que colaboraron en este estudio.**

A mis padres

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

	Página
1.-ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	1
2.-INTRODUCCIÓN.....	8
2.1. Conceptos Generales de la infección por el VIH.....	9
2.1.1.-ETIOPATOGENIA.	
2.1.1.1.-Retrovirus humanos.....	9
2.1.1.2.-Estructura y ciclo vital del VIH-1.....	10
2.1.2.- EPIDEMIOLOGIA Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 Y SIDA.....	13
2.1.2.1.- Situación del SIDA en España a 31-Diciembre-1998.....	15
2.1.2.2.- Mecanismos de Transmisión : parenteral, sexual y vertical.....	16
2.1.3.-DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1.....	18
2.1.4.-HISTORIA NATURAL .	
2.1.4.1.-Características generales. Fases clínicas.....	21
2.1.4.2.-Clasificación de la infección por VIH.....	26
2.1.4.3.-Tasa de progresión a SIDA.....	29
2.1.5.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH.	
2.1.5.1.- Enfermedades oportunistas y neoplasias asociadas.....	30
2.1.5.2.- Manifestaciones orales de la infección por VIH.....	32
2.1.6.-TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL y TERAPIA INMUNOLÓGICA.....	34
 2.2.- Candidosis oral: Conceptos Generales.	
2.2.1.-ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	39
2.2.2.-ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN TAXONOMICA.....	39
2.2.3.-PATOGENESIS.....	42
2.2.3.1.-Factores dependientes del hospedador.....	43
2.2.3.2.- Factores de virulencia.....	44
2.2.3.3.- Factores ambientales.....	45
2.2.4.- CLASIFICACIÓN CLÍNICA.....	46
2.2.4.1.- C. aguda pseudomembranosa.....	47
2.2.4.2.- C. aguda atrófica.....	48
2.2.4.3.- Estomatitis protética.....	49
2.2.4.4.- Queilitis angular.....	49
2.2.4.5.- C. crónica mucocutánea.....	50
2.2.4.6.- C. hiperplásica.....	50
2.2.4.7.- Glositis rómbica.....	51

2.2.5.-DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....	52
2.2.6.-TRATAMIENTO.....	56
2.3.- Infecciones por <i>Candida</i> en el paciente adulto infectado por el VIH.	
2.3.1.- INFECCIONES DE LAS MUCOSAS POR <i>CANDIDA</i>	60
2.3.2- CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS LESIONES ORALES POR <i>CANDIDA</i> .	
2.3.2.1.-C. pseudomembranosa.....	61
2.3.2.2.-C. eritematosa.....	62
2.3.2.3.-C. hiperplásica.....	63
2.3.2.4.- Queilitis angular asociada a <i>Candida</i>	63
2.3.2.5.- Estomatitis protética.....	64
2.3.3.-EPIDEMIOLOGÍA DE LESIONES POR <i>CANDIDA</i>	
EN LA CAVIDAD ORAL.....	65
2.3.4.- FACTORES ASOCIADOS CON LA APARICIÓN DE CO EN	
PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.....	67
2.3.5.- DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....	72
2.3.5.1.- Especies <i>Candida</i> y biotipos.....	73
2.3.6.- MANEJO DE LAS LESIONES POR <i>CANDIDA</i> EN PACIENTES	
VIH+ Y RESISTENCIA A ANTIFÚNGICOS.....	75
 3.-MATERIALES Y MÉTODOS.	
3.1.Materiales.	
3.1.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO Y OBTENCIÓN DE LA MUESTRA.....	79
3.1.2.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	81
3.1.3.- TRABAJO DE CAMPO.....	82
3.1.4.-INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	85
3.2.-Métodos.	
3.2.1.- DEFINICIÓN Y CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES.	
- Variable Candidosis Oral.....	86
- Variables Demográficas y Epidemiológicas.....	86
- Variables de Factores de riesgo.....	88
- Variables Inmunológicas.....	89
- Variables Viroológicas.....	91
- Variables Microbiológicas.....	92
3.2.2.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.....	94
3.2.3.-FICHA DE RECOGIDA DE DATOS.....	97
 4.-RESULTADOS.	
4.1.-Epidemiologia descriptiva.	
4.1.1.- DATOS GENERALES DE LA INFECCIÓN POR VIH	
4.1.1.1.- Edad-sexo.....	99
4.1.1.2. – Mecanismos de Transmisión.....	99

4.1.1.3.- Hábitos tóxicos: alcohol y tabaco.....	100
4.1.1.4.- Prótesis.....	101
4.1.1.5.- Diagnóstico de infección por VIH.....	101
4.1.1.6.- Tratamiento actual.....	101
4.1.1.7.- Datos inmunológicos.....	102
A).-Estadio clínico según CDC (1993).	
B).- Recuento/Porcentaje de linfocitos CD4, CD8 y Cociente CD4/CD8.	
4.1.1.8.- Datos virológicos	
A).- Carga viral.....	105

4.1.2.- DATOS ORALES : CANDIDOSIS ORAL

4.1.2.1.- Relación candidosis oral con variables demográficas y de riesgo	
A).- Edad-sexo.....	107
B).- Mecanismos de Transmisión.....	108
C).- Hábitos tóxicos: alcohol y tabaco.....	108
D).- Tratamiento actual.....	110
E).- Fecha de diagnóstico de la infección por VIH.....	111
4.1.2.2.- Relación de la candidosis oral con variables inmunológicas y virológicas	
A).- Estadio clínico CDC (1993).....	111
B).- Recuento de linfocitos CD4.....	112
C).- Porcentaje linfocitos CD4.....	113
D).- Recuento y Porcentaje de linfocitos CD8.....	114
E).- Cociente CD4/ CD8.....	115
F).- Carga viral.....	116
4.1.2.3.- Epidemiología descriptiva lesiones por <i>Candida</i>	118
A).-Relación lesiones por <i>Candida</i> con hábitos tóxicos.....	120
A1.- Alcohol.	
A2.- Tabaco.	
B).-Relación lesiones por <i>Candida</i> con parámetros inmunológicos y virológicos.	
B1.-Estadio CDC (1993).....	122
B2.- Recuento linfocitos CD4.....	123
B3.- Porcentaje CD4.....	124
B4.- Recuento /porcentaje CD8.....	125
B5.- Cociente CD4/CD8.....	126
B6.- Carga viral.....	127
4.1.2.4.- Relación CO con variables microbiológicas	
A).-Colonización oral.....	130
A1.-Sin candidosis clínica.	
A2.-Con candidosis clínica.	
B).-Relación entre recuento UFC/ml con el número/porcentaje CD4...132	
C).-Relación entre recuento UFC/ml con carga viral.....	134
D).-Relación entre recuento UFC/ml con variantes clínicas de CO.....	135
E).- Relación entre recuento UFC/ml con frotis lengua y paladar.....	136
F).- Especies <i>Candida</i>	136
F1.-Sin candidosis clínica.....	136
F2.-Con candidosis clínica.....	136
F3.-Relación especies <i>Candida</i> con variantes clínicas de CO.....	137
F4.- Relación especies <i>Candida</i> con variables inmunológicas y virológicas.....	138

4.2.-Epidemiología analítica.

4.2.1.- RELACIÓN CANDIDOSIS ORAL CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	140
4.2.2.-RELACIÓN CON VARIABLES FACTORES DE RIESGO.....	141
4.2.3.-RELACIÓN CON VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS.....	142
4.2.4.-RELACIÓN CON VARIABLES MICROBIOLÓGICAS.....	143
4.2.5.-ESTUDIO BIVARIANTE MEDIANTE CHI-CUADRADO DE TENDENCIAS Y TEST DE STUDENT DE COMPARACIÓN DE MEDIAS.....	144
4.2.6- RESUMEN FACTORES ASOCIADOS DE FORMA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA A LA CO.....	146

4.3.- Análisis multivariante mediante regresión logística.

TABLA 4.40.- MODELO1.- FACTORES PREDISPONENTES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE CO EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.....	148
TABLA 4.41.- MODELO 2.- FACTORES PREDISPONENTES ASOCIADOS A PRESENCIA DE CPS.....	149
TABLA 4.42.- MODELO 3.- FACTORES PREDISPONENTES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE CE.....	150

5.-DISCUSIÓN.

5.1.- Datos Generales de infección por VIH.....152

5.2.- Candidosis oral.

5.2.1.-RELACIÓN CO CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE RIESGO.....	156
5.2.2.-RELACIÓN CO CON VARIABLES INMUNOLÓGICAS.....	160
5.2.3.-RELACIÓN CO CON CARGA VIRAL.....	165
5.2.4.-RELACIÓN LESIONES ORALES POR <i>CANDIDA</i> CON PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS.....	166
5.2.5.-RELACIÓN CO CON VARIABLES MICROBIOLÓGICAS.....	174

6.- CONCLUSIONES.....177

7.- BIBLIOGRAFÍA.....180

8.- ICONOGRAFÍA.

9.- ANEXOS.

GLOSARIO

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
CO	Candidosis oral
CE	Candidosis eritematosa
CPS	Candidosis pseudomembranosa
QA	Queilitis angular
EP	Estomatitis protética
CD4	Linfocitos T CD4+
CD8	Linfocitos T CD8+
CD4%	Porcentaje de linfocitos TCD4+
CD8%	Porcentaje de linfocitos TCD8+
CD4/CD8	Cociente de linfocitos TCD4+/TCD8+
UFC	Unidades formadoras de colonias
CDC	(Centers for Disease Control) Centros para el control de enfermedades de Atlanta (USA)
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
UDI	Usuario de drogas inyectadas
TAR	Tratamiento antirretroviral
MET	Metadona
ARV	Antirretroviral
AF	Antifúngicos
DS	Desviación estándar
OR	Odds ratio
LVO	Leucoplasia vellosa oral
SK	Sarcoma de Kaposi
UI	Úlcera inespecífica
CES	Candidosis esofágica
G-VIH	Eritema gingival lineal
P- VIH	Periodontitis necrotizante
HSV	Virus herpes simple
KOH	Hidróxido de potasio
C.E.E	Comunidad económica europea (en inglés E.C.C)
O.M.S	Organización Mundial de la Salud (en inglés W.H.O)
Cols	Colaboradores
ml	mililitro

NS	No significativo
Cop/ml	Copias ARN/mililitro sangre periférica
gr/d	gramos de alcohol al día
cig/d	número de cigarrillos/día

<p>1.- ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</p>

1.-ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

La infección por el VIH es una pandemia ya que desde su aparición en 1981 en USA, la epidemia ha ido creciendo exponencialmente en la mayoría de los países, y se ha ido extendiendo a todas las áreas del planeta que inicialmente no se habían visto afectadas.

En total, desde el inicio de la epidemia hace unas dos décadas, el VIH ha infectado a más de 47 millones de personas. Aunque se trata de un virus de acción lenta que puede tardar una década o más en causar una enfermedad grave y la muerte, el VIH ha costado ya la vida a casi 14 millones de adultos y niños. El SIDA es pues, una epidemia que se encuentra todavía en fase emergente y el número de muertes que causa aumenta año tras año, al tiempo que el número de personas que contraen la infección se incrementa en unas 16.000 al día.(OMS/ONUSIDA, 1998)

En América del norte y Europa Occidental, las nuevas combinaciones de medicamentos contra el VIH continúan reduciendo de manera significativa las defunciones por causa de SIDA. Sin embargo, como siguen produciéndose nuevas infecciones al tiempo que las combinaciones de medicamentos antirretrovíricos mantienen con vida a las personas infectadas, la proporción de la población que vive con el VIH ha aumentado. Ello hace aumentar obviamente, las demandas de asistencia e incrementa los obstáculos para la prevención a los que han de hacer frente los países.

En España se han notificado al Registro Nacional de SIDA un total de 53.094 casos desde el comienzo de la epidemia hasta el 31 de Diciembre de 1998, y en 27.905 casos (un 52,6%) ha sido notificado su fallecimiento.

La Comunidad de Madrid (CAM) acumula la cuarta parte de todos los casos de SIDA registrados en España. Hasta el 31-12-98 se habían notificado en el Registro Regional un total acumulado de 12.604 casos de SIDA de los que han fallecido el 65,1%. Sin embargo, con la introducción de los nuevos tratamientos (terapia triple) se ha producido un drástico descenso en la incidencia de nuevos casos de SIDA (Centro Nacional de Epidemiología, 1998).

Actualmente, la infección por el VIH es la principal enfermedad predisponente para el desarrollo de micosis, fundamentalmente las producidas por hongos levaduriformes. La candidosis se localiza principalmente en las mucosas vaginal y oral en los estadios iniciales y, sólo en fases muy avanzadas, alcanza la mucosa esofágica (Imam y cols., 1990)

La asociación de la Candidosis Oral (CO) con la infección por VIH se ha conocido desde la llegada de la pandemia del SIDA. Ya en 1981 Michael Gottlieb en su prestigioso trabajo titulado "*Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency" decía lo siguiente: "Al principio pensé en una preleucemia, ó en una leucemia en sus comienzos. Pero yo no había visto nunca una leucemia asociada a una infección por hongos del género *Candida*".(Gottlieb y cols., 1981)

La CO es uno de los primeros signos patognomónicos de la infección por VIH, constituye la infección fúngica más frecuente (Klein, 1984; Feigal y cols., 1991; Holmberg y Meyer, 1986; Samaranayake, 1992; Ceballos y cols., 1996A) y su diagnóstico puede tener importantes implicaciones pronósticas para el eventual desarrollo de un SIDA fulminante (Phair y cols., 1990; Rothenberg y cols., 1990). En estos pacientes las lesiones por *Candida* presentan una mayor gravedad y una resistencia al tratamiento convencional. Se ha descrito esta lesión en más del 90% de los pacientes con SIDA en USA y el tratamiento de la enfermedad es obligatorio para prevenir la extensión de la infección al esófago o la aparición de una candidosis sistémica.(Leggot, 1992; Scully y cols., 1991)

La variedad de tipos clínicos de Candidosis, sea oral o sistémica, es debido a una variedad de especies micóticas causantes.

El género *Candida* incluye más de 150 especies de levaduras imperfectas capaces de formar pseudohifas. La *Candida albicans* es la mejor conocida e incluso la más patogénica del grupo, aunque hay muchas otras especies como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* o *C. krusei*, que son infrecuentes aislarlas de las lesiones orales.(Stenderup, 1990)

Para entender la patogenia de la CO es importante tener en cuenta la presencia de estos hongos comensales intraoralmente en un 20-50% de los individuos sanos.

Los porcentajes medios de colonización oral por *C. albicans* para personas normales y pacientes ingresados son de 18% y 41% respectivamente y pueden variar desde un 25%-70% de las personas sanas dependiendo de las características de la muestra analizada y de la sensibilidad de la técnica de muestreo que se emplee. (Cannon y cols., 1995)

La transformación de estos saprófitos inócuos en el parásito dañino depende de un número de factores, aunque el más importante de ellos pueda ser el estado de salud del hospedador ó un desequilibrio de la flora bacteriana. Cuando la virulencia del hongo supera la resistencia del hospedador se produce la candidosis oral. Debido a que este hongo puede cohabitar con el hospedador en ausencia de síntomas, únicamente se considera que hay una infección verdadera cuando existen signos o síntomas clínicos asociados al aislamiento positivo del agente (Fotos y cols., 1992). Coloniza la mucosa, concretamente la parte superficial de la submucosa, produciendo infiltración de ésta y extendiéndose por toda ella. La posibilidad de pasar al aparato digestivo es excepcional, pero cuando lo hace, sobre todo en el árbol respiratorio, produce problemas importantes y puede llevar a la muerte del paciente.(Samaranayake y Holmstrup, 1989)

La línea que delimita la infección de la colonización oral por *Candida* es bastante confusa, aunque se ha sugerido que ninguna forma de candidosis superficial ni sistémica puede iniciarse en ausencia de una patología subyacente. De ahí el conocido aforismo “la candidosis es una enfermedad del enfermo”.(Samaranayake y cols., 1990)

La CO puede ayudar a predecir el progreso de una infección por VIH a SIDA, y la aparición de una candidosis esofágica. (Samaranayake y Holmstrup, 1989; Legott, 1992) Es un signo oral precoz de inmunodeficiencia y ha sido utilizada como marcador de la severidad de la enfermedad en las clasificaciones de la infección por VIH. El desarrollo de una CO, particularmente en adultos jóvenes, sin una causa local predisponente como xerostomía o tratamiento con antimicrobianos, corticoides u otros fármacos inmunosupresores, es muy sugerente de infección por VIH.(Scully y cols., 1991)

La forma pseudomembranosa de la CO es la presentación clínica mejor conocida en estos pacientes y según algunos autores un signo precursor habitual de desarrollo de SIDA (CDC, 1985; CDC, 1992B). Sin embargo, otras formas clínicas como la candidosis eritematosa o la queilitis angular asociada a *Candida* también aparecen frecuentemente (Ceballos y cols.,

1996B). La forma eritematosa según algunos autores sería más prevalente, aunque no tan fácilmente reconocible como la forma pseudomembranosa.(Gillespie y cols., 1993)

Parece existir una progresión clínica en las candidosis orales desde unas formas clínicas leves e iniciales como la c. eritematosa o la queilitis angular a la graves y más tardías formas pseudomembranosas (Pindborg y cols., 1989B). Esta progresión puede estar relacionada con la evolución de la inmunosupresión y de las cifras de linfocitos CD4. (Imam y cols., 1990; Ceballos y cols., 1996A)

También parecen actuar como factores predisponentes a presentar CO el tener la carga viral alta (Greenspan y cols., 1998), y el número de linfocitos CD8 (Melbye y cols., 1985) y cociente CD4/CD8 (Klein, 1984), así como factores dependientes del propio microorganismo (factores de virulencia). Algunos autores han encontrado una mayor colonización oral por *Candida* en los usuarios de drogas inyectadas (UDI).(Fetter y cols., 1993)

Actualmente, la relevancia del examen oral en los pacientes infectados por el VIH ha sido aceptado ampliamente, puesto que la CO y la leucoplasia vellosa oral están dentro del grupo de "Lesiones fuertemente asociadas a infección por el VIH", en la Clasificación de lesiones orales asociadas al VIH del Congreso de la C.E.E. realizado en Amsterdam en Agosto de 1990.(EEC-WHO, 1991)

Así, el odonto-estomatólogo puede jugar un papel importante en la detección precoz de la enfermedad y contribuir de forma activa en cortar el ciclo epidemiológico de esta. Cuando el individuo presenta una CO no atribuible a otras causa podría efectuar un diagnóstico de presunción de infección por el VIH, y en este caso, remitir al paciente a centros especializados donde pueda efectuarse un diagnóstico definitivo y aplicarse las medidas preventivas y terapéuticas oportunas. (Cottone y cols., 1991)

El principal problema que plantea el tratamiento de la candidosis oral en estos pacientes es la alta tasa de recurrencias o recidivas de las lesiones (Koks y cols., 1993). Esto ha llevado a algunos autores a plantear la posibilidad de instaurar un tratamiento profiláctico con azoles (Just-Nübling y cols., 1991; Ng y Denning, 1993). Así pues, la relación *Candida*-candidosis oral-infección por VIH plantea todavía numerosos interrogantes a resolver de tipo clínico, microbiológicos, inmunológicos y terapéuticos.(Cannon y cols., 1995)

En nuestro estudio nos proponemos analizar la prevalencia de aparición de esta lesión y relacionarla con la situación inmunológica y virológica del paciente infectado por el VIH, teniendo en cuenta la escasez de estudios existentes en España y a nivel mundial que relacionen la carga viral y la presencia de CO, y con la peculiaridad de analizar una muestra de pacientes que acuden a un Clínica ambulatoria de Enfermedades de Transmisión Sexual.

Las **Hipótesis** que nos planteamos en esta estudio son:

- Los pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan frecuentemente candidosis oral (CO).
- La variante pseudomembranosa (CPS) aparece en estadios más avanzados de la enfermedad que la variante eritematosa (CE) y la presencia de ambas variantes de forma simultánea se asocia a un estado inmunitario más deteriorado.
- La candidosis oral está relacionada fundamentalmente con la situación inmunológica del paciente, determinado principalmente por el recuento/porcentaje de linfocitos CD4 y con parámetros virológicos como la carga viral que cuantifica la cantidad de ARN del VIH en sangre periférica.
- La delimitación entre el estado de portador asintomático y el de infección por *Candida* se puede explicar mediante las unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de saliva en un cultivo y estaría relacionado con el estado inmunológico y virológico del paciente.

Para probar estas hipótesis nos trazamos los siguientes **Objetivos**:

1.-Determinar si aparece una correlación entre la situación inmunológica (recuento/porcentaje CD4 y CD8, cociente CD4/CD8, estadio CDC) y la situación virológica (carga viral) de estos pacientes, con la presencia de candidosis oral (CO); para poner así de manifiesto el significado pronóstico de esta entidad clínica.

2.-Determinar si la variante eritematosa de forma aislada podría ser precursora de la variante pseudomembranosa y aparecer de forma más prevalente en estadios tempranos de la infección por el VIH y si la aparición de ambas formas clínicas de forma simultánea en un mismo paciente se relacionaría con un peor estado inmunológico y virológico.

3.- Encontrar una posible correlación entre el incremento en la colonización oral de especies *Candida* en cultivo (UFC/ml), con la situación inmunológica y virológica de los pacientes VIH positivos con lesión de CO ó sin ella.

4.-Valorar la importancia que otros factores predisponentes como el tabaco, alcohol, edad y el mecanismo de transmisión puedan tener con la presencia de CO, para determinar cuales de ellos son los más influyentes en la patogénesis de esta lesión oral en pacientes infectados por el VIH.

2.- INTRODUCCIÓN

2.-INTRODUCCIÓN

2.1.- Conceptos Generales de la infección por el VIH.

2.1.1.-ETIOPATOGENIA

2.1.1.1.-RETROVIRUS HUMANOS

Los virus del SIDA pertenecen a una familia de virus animales, los retrovirus. Este grupo de microorganismos se caracteriza por sintetizar ADN a partir del ARN viral. Ello supone un cambio en la dirección del flujo de la información genética y constituye un hecho, exclusivo de los retrovirus. Se logra por la acción de una ADN polimerasa ARN-dependiente denominada transcriptasa inversa (RT) descrita en 1970 por H.Temin y D. Baltimore. (Temin y Mizutani, 1970 y Baltimore, 1970)

A partir de la demostración de la transcriptasa inversa en los años setenta se inició la búsqueda de los retrovirus humanos, pero hasta 1980 no se aisló el primero, el virus de la leucemia de células T del adulto (HTLV-I) (Poiesz y cols., 1980) y en 1982 se aisló el HTLV-II. La infección de este virus parece estar más diseminada en usuarios de drogas inyectadas.

En 1983, el equipo de Montaigner (Barré-Sinoui y cols., 1983) y en 1984, el equipo de Gallo (Popovic y cols., 1984) aislaron los virus denominados virus asociados a la linfadenopatía (LAV) y virus humano linfotrópico III (HTLV-III). Ambas denominaciones se corresponden al mismo virus que finalmente se acordó internacionalmente denominarlo virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Finalmente, en 1986, se aisló el VIH-2, (Clavel y cols., 1986) a partir de enfermos con SIDA seronegativos para el VIH-1. La infección por este virus VIH-2 se localiza fundamentalmente en Africa Occidental, habiéndose detectado algunos casos en otras partes del mundo. La evolución clínica de estos pacientes parece significativamente más lenta que la de los pacientes VIH-1.



2.1.1.2.-ESTRUCTURA Y CICLO VITAL DEL VIH-1.

El **VIH-1** es pues, un retrovirus no oncogénico perteneciente a la familia de los Lentivirus. Como ya hemos mencionado se han aislado hasta el momento dos subtipos del VIH, el VIH-1 y el VIH-2. A partir de ahora nos referiremos exclusivamente al VIH-1, que es el causante de la mayoría de los casos de la actual pandemia de SIDA en el mundo.

El VIH es una partícula esférica que presenta tres capas concéntricas: la capa interna (ARN del virus y enzimas); la capa intermedia (nucleocápside icosaédrica) y la capa externa o envoltura.

El **genoma** del VIH-1 es un ARN de cadena única que posee diferentes genes encargados de codificar los componentes de la partícula vírica (genes estructurales) y de regular la expresión de los mismos (genes reguladores). El VIH-1 a diferencia de otros retrovirus poseen 7 genes reguladores en vez de 3 (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu y tev). Los genes estructurales son comunes a todos los retrovirus y se denominan gag (de grupo), pol (polimerasa) y env (envoltura). (Gatell y cols., 1998)

Una característica importante del VIH es su extremada **variabilidad genética**. Dentro del VIH-1 se conoce un grupo mayor (grupo M) en el que, de momento, se conocen 10 subtipos genéticamente distintos (A – J). Aparte hay que considerar el grupo O (outliers), extremo, que con al menos 3 subtipos constituye un grupo muy heterogéneo de virus con una homología menor del 50% con el VIH-1 M. También se conocen al menos 5 subtipos del VIH-2. (Scully, 1997). Por último, se ha descrito muy recientemente el grupo N (no M ni O) (Simon y cols., 1998).

Los distintos subtipos tienen áreas preferentes de circulación. Así en el mundo occidental, el más importante es el subtipo B. En Africa central y subsahariana, A, C y D. En Tailandia, el E (cepas recombinantes), así como el B.

El VIH-1 se introduce en el organismo por alguno de los mecanismos de transmisión conocidos y llega a las células linfoides. Existen dos tipos de células humanas que son blanco principal de la infección VIH, los linfocitos T CD4+ y los macrófagos de los tejidos. El ciclo biológico del VIH se divide en dos etapas bien diferenciadas: la fase temprana, que culmina

con la integración del ADN proviral en el ADN de la célula, y la fase tardía, que supone la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa. (Levy, 1993)

La primera fase del **ciclo biológico** del VIH (Figura 2.1) comprende los procesos denominados tempranos, que incluyen la entrada del virus en la célula, la decapsidación y retrotranscripción del genoma viral, el transporte al núcleo y la integración en el genoma de la célula huésped (Greene, 1991). Para que el VIH penetre en la célula se debe producir la fusión de las membranas viral y celular. La entrada del VIH-1 se produciría pues por la interacción del virus con al menos dos tipos de receptores (1). El receptor específico y común a todos los VIH-1 es una proteína que se encuentra en la superficie de las células diana y que se denomina molécula CD4. Esta molécula CD4 posee una mayor afinidad por la gp 120 viral que por su ligando natural, una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Las principales células que poseen este receptor son los linfocitos y los monocitos/macrófagos (CD4+), aunque “in vitro” otros tipos celulares pueden expresar el receptor CD4 en su superficie y potencialmente, puede ser infectadas por el VIH (Stanley, 1993; Dalgleish y cols., 1984; Klatzman y cols., 1984).

Recientemente, se han caracterizado otros correceptores del virus como son los receptores celulares del tipo CC o CXC de ciertas quimioquinas (Feng y cols., 1996). El correceptor CCR5 es fundamentalmente utilizado por las cepas del VIH con tropismo por los monocitos (monocitotrópicas) (Dragic y cols., 1996; Jansson y cols., 1996; Kozac y cols., 1997), mientras que el CXCR4 lo es por las que presentan linfocitotropismo. (Choe y cols., 1996; Baggiolini y cols., 1994).

Una vez que tiene lugar la interacción entre la gp120 y los receptores se produce la fusión entre las membranas de la célula y del virus permitiendo la internalización de la nucleocápside del virus y la decapsidación de su genoma. (Levy 1993; Picard y cols., 1997)

Tras la entrada puede iniciarse la replicación del virus por transcripción inversa o retrotranscripción (2) mediada por la transcriptasa inversa del virión y que conduce a la formación de la primera cadena del ADN a partir del ARN viral. La segunda cadena del ADN requiere la acción de la ribonucleasa H. La doble cadena de ADN así generada en el citosol celular es transportado al núcleo donde es integrada (3) por medio de la integrasa viral en el genoma de la célula, constituyendo la forma proviral del VIH. Una parte de este ADN formado puede persistir en el citoplasma de la célula sin integrarse dentro del genoma celular.

La integración del ADN proviral en el genoma celular puede depender del estado de activación de la célula pero parece ser inespecífica.

El proceso de retrotranscripción y de integración no dependería solo de los factores del VIH sino también de la propia activación celular. Una vez integrado en el material genético de la célula el provirus puede permanecer latente (Mc Cune, 1995) o empezar a replicarse de una forma controlada o de una forma masiva, en cuyo caso ocasionará efectos citopáticos sobre la célula, mientras que en la fase de latencia, producida tras la integración del provirus, no se producen alteraciones patológicas (Mellors y cols., 1996; Wong y cols., 1997). La activación celular de estos linfocitos CD4 “latentes” por diferentes factores, como antígenos, mitógenos, citoquinas o virus heterólogos pueden reactivar el provirus y producir una cascada de acontecimientos que llevan a la expresión del genoma viral (Gaynor, 1992). El principal factor celular implicado en el paso de la fase de latencia viral a la de reactivación es NF- κ B (Alcamí y cols., 1996), una familia de proteínas que regulan la transcripción de múltiples genes celulares implicados en los procesos de reconocimiento y activación inmunes. Estos factores llevan pues a una nueva transcripción (4) que suponen la síntesis del ARN del virus a partir del ADN proviral integrado en la célula. El ensamblaje (6) del core ocurre en la membrana celular.

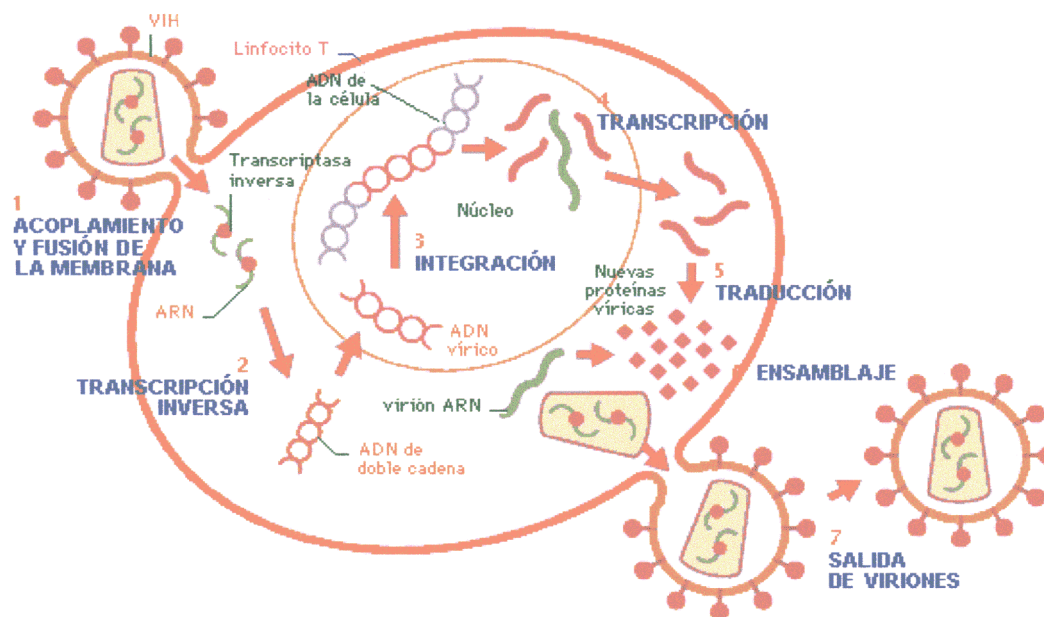


FIGURA 2.1.- ESQUEMA DEL CICLO VITAL DEL VIH.

La transcriptasa inversa del VIH tiene una tasa de error similar a la de otros virus ARN en la retrotranscripción, lo que contribuye a la variabilidad genética que presenta este virus. ("los hijos se parecen poco a los padres").

Se piensa que la vida libre de los viriones es muy corta, aproximadamente de 8 a 12 horas, y que en 2,6 días se realiza un ciclo viral completo con salida desde la célula infectada, infección productiva, infección de otro linfocito, replicación intracelular y salida de nuevos viriones. La vida media de un linfocito infectado que replica activamente el VIH es de 1,2 días. Globalmente, se ha calculado que cada célula infectada produce entre 10^4 y 10^5 partículas virales (la mayoría de las cuales son defectuosas), y se estima que un 1% del total de linfocitos CD4 del organismo son infectados, de novo, diariamente y destruidos por efecto citopático. (Perelson y cols., 1996)

Esto demuestra que el virus VIH presenta una cinética de replicación extremadamente agresiva, muy diferente a la de un lentivirus "clásico". (Embretson y cols., 1993)

2.1.2.-EPIDEMIOLOGÍA Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 Y SIDA.

Desde 1981, cuando en Estados Unidos se detectaron los primeros casos de lo que posteriormente se llamaría SIDA (CDC, 1981), la epidemia ha ido creciendo exponencialmente en la mayoría de países, así como extendiéndose a todas las áreas del planeta que inicialmente no se habían visto afectadas, pudiéndose hablar ya de *pandemia* del VIH.

Según las estimaciones más recientes del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales de 1998 el número de personas que viven con el VIH habrá aumentado hasta 33,4 millones, un 10% más que hace tan sólo un año. La epidemia no ha sido controlada en ningún lugar. En prácticamente todos los países del mundo se han producido nuevas infecciones en 1998 y son muchos los lugares en los que la epidemia está manifiestamente incontrolada. (OMS/UNAIDS ,1998)

En la actualidad, más del 95% de las personas infectadas por el VIH viven en el mundo en desarrollo, y es en estos países en los que se ha producido el 95% de todas las

defunciones causadas por el SIDA hasta la fecha. Sea cual sea el patrón de medida utilizado, nunca hasta ahora había planteado el SIDA una amenaza tan grande para el desarrollo.

Según las últimas estimaciones de la OMS/ONUSIDA, durante 1998 se produjeron, en todo el mundo, 11 infecciones por minuto (16.000 infecciones por día), con un total cercano a 6 millones de personas. En total, desde el inicio de la epidemia hace dos décadas, el VIH ha infectado a más de 47 millones de personas. Aunque se trata de un virus de acción lenta que puede tardar una década o más en causar una enfermedad grave y la muerte, el VIH ha costado ya la vida a casi 14 millones de adultos y niños.

Se estima que 2,5 millones de estos fallecimientos se produjeron durante 1998, siendo esta cifra superior a la de cualquier año anterior. Según diversas estimaciones, el número de personas infectadas en el año 2000 podría superar los 40 millones de personas. (Tabla 2.1)

Europa Occidental, comparativamente hablando, es una región poco afectada por el VIH/SIDA. Tan sólo el 2% de los 12,9 millones de casos de SIDA ocurridos en el mundo, así como el 2% de los 33 millones de infectados en el mundo corresponden a Europa. Durante 1998 no se ha producido progreso alguno en cuanto a la reducción del número de nuevas infecciones pero gracias a las nuevas combinaciones de medicamentos contra el VIH continúan reduciéndose de manera significativa las defunciones por causa del SIDA. En esta región la epidemia ya no está fuera de control pero tampoco se ha detenido.

TABLA 2.1.- SIDA E INFECCIÓN POR EL VIH EN 1998.

	MUNDO	EUROPA OCCIDENTAL	ESPAÑA	C.M.
VIH	33.400.000	530.000 (2%)	120.000	(i)
SIDA	121.900.000	235.000 (2%)	52.098*	12.604*

* En negrita datos actuales a 31-12-98.

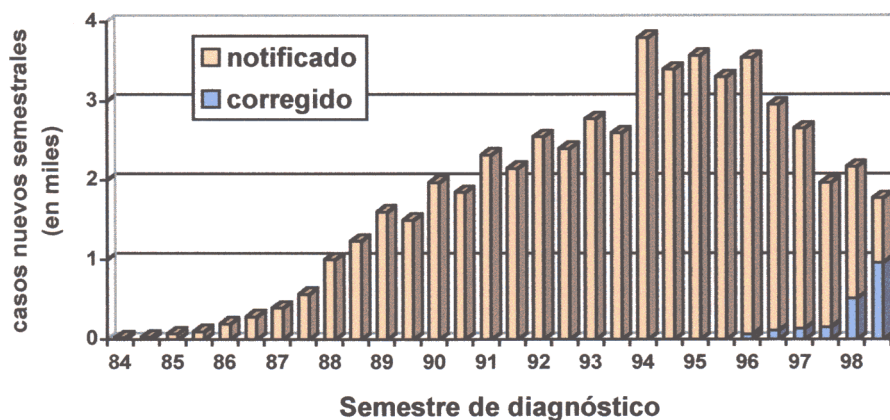
2.1.2.1.-SITUACIÓN DEL SIDA, EN ESPAÑA, A 31 DE DICIEMBRE DE 1998

La incidencia de casos de SIDA en 1998 se estima que alcanzó un número ligeramente inferior a 4.000 casos nuevos, lo cual supuso un descenso del 15% respecto al año anterior y del 45% respecto a los 7.168 casos que se produjeron en 1994, cuando se alcanzó el máximo de la epidemia. Este descenso refleja en conjunto los avances logrados en la lucha contra el SIDA, pero fundamentalmente es debido al efecto de las mejoras en la terapia antirretroviral. A pesar de todo ello España sigue siendo el país europeo con la mayor tasa de incidencia de la enfermedad.

Hasta el 31 de diciembre de 1998 se han notificado al Registro Nacional de SIDA un total de **53.094 casos** contabilizados desde el comienzo de la epidemia, y en 27.905 casos (52,6%) ha sido notificado su fallecimiento.

La vía de transmisión más frecuente continua siendo la de usuarios de drogas por vía parenteral (UDI), con un 65,6%. El segundo lugar está ocupado por la transmisión homosexual, que supone el 13,9% de los casos. La transmisión heterosexual, ha descendido al tercer lugar (12,2%). El 1,5% de todos los casos fueron por transmisión madre-hijo y en un 4,3% el factor es desconocido o por pinchazo accidental.(Figura 2.2) (Centro Nacional de Epidemiología, 1998)

**Figura 2.2.-Incidencia de sida por semestres en España.
Casos notificados hasta el 31 de diciembre de 1998 corregidos por
retraso en la notificación.**



En España se observan grandes diferencias geográficas en la distribución de los casos de SIDA. Las tasas más elevadas se localizan en Madrid, Baleares, País Vasco. Las estimaciones del Plan Nacional de SIDA indican que actualmente hay en España alrededor de 120.000 infectados por el VIH.

La Comunidad de Madrid (CAM) acumula la cuarta parte de todos los casos de SIDA registrados en España. Hasta el 31-12-98 se habían notificado en el Registro Regional un total acumulado de **12.604** casos de SIDA de los que han fallecido el 65,1%. Sin embargo, con la introducción de los nuevos tratamientos (terapia triple) se ha producido un drástico descenso en la incidencia de nuevos casos de SIDA. El 80,8% son varones y sólo un 19,2% son mujeres. La categoría de transmisión más frecuente es la de UDI con un 67,7%, seguida de la transmisión homosexual con un 15,9%, y de la vía heterosexual con un 9,2%. Un 2,2% de los casos son de factor desconocido.

2.1.2.2-MECANISMOS DE TRANSMISIÓN: PARENTERAL, SEXUAL Y VERTICAL

Parenteral.

En este tipo de transmisión se incluyen especialmente a individuos con antecedentes de uso de drogas inyectadas que han compartido jeringuillas u otros materiales de venopunción, receptores de transfusiones de sangre y/o hemoderivados, de transplantes de órganos ó tejidos y exposición parenteral accidental.

La transmisión del VIH mediante la recepción de sangre o hemoderivados representa del 1-4% a nivel mundial, mientras que en Occidente actualmente es irrelevante debido a la aparición de Normativas Legales que regulan la hemodonación en los bancos de sangre y los controles obligatorios en las industrias fraccionadoras de plasma y fabricantes e importadores de hemoderivados. Estos últimos en España están regulados por la Resolución publicada el 6/9/85 (BOE, 1985), y para los bancos de sangre según la Orden Ministerial publicada el 18/2/87 (BOE, 1987).

Sexual

El 40-60% de los casos de SIDA en Estados Unidos y Europa y el 15% en España, aproximadamente, es debido a transmisión por relaciones **homosexuales** no protegidas entre hombres. El número de relaciones, contactos con desconocidos, prácticas anales insertivas y receptivas, irrigación anal o uso de enemas antes del contacto sexual, presencia de ulceraciones anogenitales (chancro luético o herpes simple anogenital) aumentan el riesgo de la infección. La transmisión orogenital es poco probable, pero posible. (Winkelstein y cols., 1987)

Las relaciones **heterosexuales** suponen un 6-10% de los casos de SIDA en Estados Unidos y Europa; pero es el factor predominante en África y responsable de la mayoría de las transmisiones del VIH en el mundo (más del 80%) (Keenlyside y cols., 1993). Suele producirse en parejas habituales de hemofílicos (7-20%), transfundidos (18-50%), UDI (10-50%) y bisexuales (22-50%). Un grupo poco importante en Estados Unidos y Europa son las prostitutas no UDI (0-28%), en algunas zonas de África y Asia pueden alcanzar hasta un 80%.

Vertical

La transmisión de madre infectada a su hijo representa el 2,5% de los casos de SIDA en España y el 1,2% en Estados Unidos, lo que representa el 80% de los niños menores de 13 años con SIDA. El riesgo de transmisión de la infección al feto es del 14-39% (Newell y cols., 1993). La mayor parte de estas infecciones se produce en el útero o durante el parto, por exposición a sangre o líquidos maternos infectados.

La media de edad de pérdida de anticuerpos de la madre en los no infectados es de 10 meses. La técnica de PCR puede ser de utilidad en el diagnóstico precoz de la infección en el neonato y en la predicción del desarrollo de SIDA

2.1.3.-DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1

El diagnóstico de la infección por VIH-1 sólo puede establecerse de modo definitivo por métodos de laboratorio (Tabla 2.2), ya que las manifestaciones clínicas, aunque indicadoras, no son específicas en ningún estadio de la enfermedad.

TABLA 2.2.- CLASIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 (Soriano y cols., 1998).

<i>Métodos directos</i>	<i>Métodos indirectos</i>
Cultivo viral	Detección de anticuerpos específicos (pruebas serológicas)
Detección de ácidos nucleicos: PCR, LCR, bDNA, NASBA, etc.	Pruebas de screening: EIA , aglutinación, etc. Pruebas de confirmación y suplementarias: WB , RIPA, IFI, LIA, etc.
Antigenemia (p24)	Investigación de la inmunidad celular específica.

* en negrita se señalan las pruebas diagnósticas empleadas en este estudio.

El **enzoinmunoanálisis (EIA)** es el método más utilizado como prueba de screening. Las pruebas de EIA (ELISA) pueden estar diseñadas de modo indirecto o competitivo, según el mecanismo por el que se reconozca la presencia de anticuerpos en la muestra problema. En general, los EIA indirectos son más sensibles y los EIA competitivos más específicos. (Tabla 2.3)

El **Western blot (WB)** es la metodología de referencia para la confirmación de resultados obtenidos con pruebas de screening. Permite discriminar frente a qué antígenos virales se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra problema.

Otras metodologías de confirmación, como la **inmunofluorescencia indirecta (IFI)** o el **análisis por radioinmunoprecipitación (RIPA)**, presentan una alta subjetividad y complejidad, respectivamente, que dificultan su utilización habitual como pruebas de confirmación (Constantine, 1993).

TABLA 2.3.- PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH-1 (Soriano,1994).

A) Pruebas screening.

- EIA ó ELISA
- Indirecto
- Competitivo
- Tipo “sandwich”
- De captura

B) Pruebas de detección rápida.

- Pruebas de aglutinación
- Pruebas de inmunoaderencia (dot-blot) (Soriano y cols., 1997).

C) Pruebas combinadas: diagnóstico simultáneo de VIH-1 y VIH-2. (McAlpine y cols., 1992).

D) Pruebas de confirmación.

- Western Blot (WB)
- Inmunofluorescencia indirecta (IFI)
- Análisis por radioinmunoprecipitación (RIPA)
- Pruebas suplementarias mediante análisis inmunoenzimáticos de tipo lineal (LIA) (Brattegaard y cols., 1993).

E) Análisis de anticuerpos en fluidos biológicos

- Saliva
 - Orina
-

Frente a las desventajas de las técnicas serológicas, las pruebas directas de diagnóstico proporcionan una mayor certeza. Las pruebas directas (genéticas) que investigan la presencia del genoma vírico deberían ser la mejor herramienta diagnóstica para reconocer a los sujetos infectados, dadas las características biológicas del VIH.

La aplicación de la PCR y otras técnicas de diagnóstico genético ha supuesto un avance extraordinario en el conocimiento de la enfermedad producida por el VIH-1. Así la PCR proviral mide el ADN proviral en los linfocitos T infectados en fase de latencia y se utiliza, actualmente para el diagnóstico de la infección por VIH en hijos de madres seropositivas y en exposiciones accidentales al VIH, ocupacionales o no.

También se puede detectar mediante PCR secuencias de ARN del VIH-1, lo que nos ayuda a valorar el grado de replicación viral y permite realizar una evaluación funcional de las células infectadas. Mediante PCR se ha monitorizado la respuesta a fármacos antirretrovirales y se ha cuantificado la carga viral (número de copias de ARN del VIH en plasma) en los individuos infectados.

La PCR aún no está suficientemente validada para ser introducida como técnica diagnóstica habitual en la infección por VIH-1.

TABLA 2.4.- TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PARA LA INFECCIÓN POR VIH -1.

Hibridación simple (*dot-blot*, hibridación *in situ*)

Amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y variantes: *nested PCR*, *in situ-PCR*, *competitive-PCR*, etc.

Amplificación por reacción en cadena de la ligasa (LCR)

Amplificación por el complejo de la Q-B-replicasa

Sistema de amplificación basado en la transcripción (TAS)

Reacción en cadena del promotor (TCR)

Amplificación isotérmica con RNAsa H (NASBA)

Técnica del DNA ramificado (*branched-DNA*)

Las actuales pruebas comerciales disponibles para la determinación de la carga viral del VIH-1 son:

La **prueba del ADN ramificado (branched DNA, bDNA)** no se basa en la amplificación del ácido nucleico viral, sino en la amplificación y cuantificación de una señal luminosa cuya intensidad esta directamente relacionada con la cantidad de ARN viral en la muestra de plasma. Se lleva a cabo a partir de la extracción del ácido nucleico presente en las partículas víricas, previamente aisladas mediante ultracentrifugación, reflejando un valor más aproximado del número de viriones realmente circulantes (Ho y cols., 1995). Permite cuantificar los resultados de forma fidedigna y no tiene el problema de las contaminaciones, inherente a los métodos de amplificación de diá. (Volberding, 1996)

La **prueba de retrotranscripción y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)** se lleva a cabo por una misma enzima recombinante, que copia el ARN en ADN, y luego amplifica el número de copias de éste. El producto final se detecta mediante métodos de quimioluminiscencia. El material de partida es ARN plasmático, al que se añade un control interno de cuantificación, que consiste en un número conocido de copias del ARN, de tamaño y composición de bases igual, al del producto amplificado del ARN del VIH-1. (Soriano y cols., 1996)

La **prueba del NASBA** (nucleic acid sequence-based amplification) se fundamenta en una amplificación, basada en la transcripción, y la detección se realiza mediante un método de electroquimioluminiscencia (Van Gemen y cols., 1993). La particularidad de esta técnica es que uno de los oligonucleótidos sintéticos iniciadores de la amplificación contiene la zona promotora necesaria para que actúe una enzima capaz de sintetizar ARN a partir del ADN, denominada ARN polimerasa T7.(Soriano y cols., 1996)

2.1.4.-HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACIÓN.

2.1.4.1- CARACTERÍSTICAS GENERALES. FASES CLÍNICAS.

La historia natural de la infección por VIH, se divide en las siguientes fases:

- 1.- Transmisión viral.
- 2.- Infección primaria por VIH.
- 3.- Seroconversión.
- 4.- Periodo de latencia “clínica” con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP)
- 5.- Infección temprana por VIH sintomática (anteriormente conocido como “complejo relacionado SIDA y más recientemente se refiere a la “categoría B” según la clasificación del CDC de 1993);
- 6.- SIDA (condiciones indicativas de SIDA según los criterios del CDC de 1993 y además sólo en USA un recuento/porcentaje de linfocitos CD4 menor de 200 cels/mm³ y/o <14%); y
- 7.- Infección avanzada por VIH, caracterizada por una cifra de linfocitos CD4 menor de 50 cels/mm³.(Figura 2.3)

La destrucción de los linfocitos CD4+ producirá una inmunosupresión progresiva que favorece la aparición de la mayoría de las infecciones oportunistas y neoplasias características del SIDA.

El tratamiento con antirretrovirales (TAR) y la profilaxis de las infecciones oportunistas modifican la historia natural de la infección por el VIH.

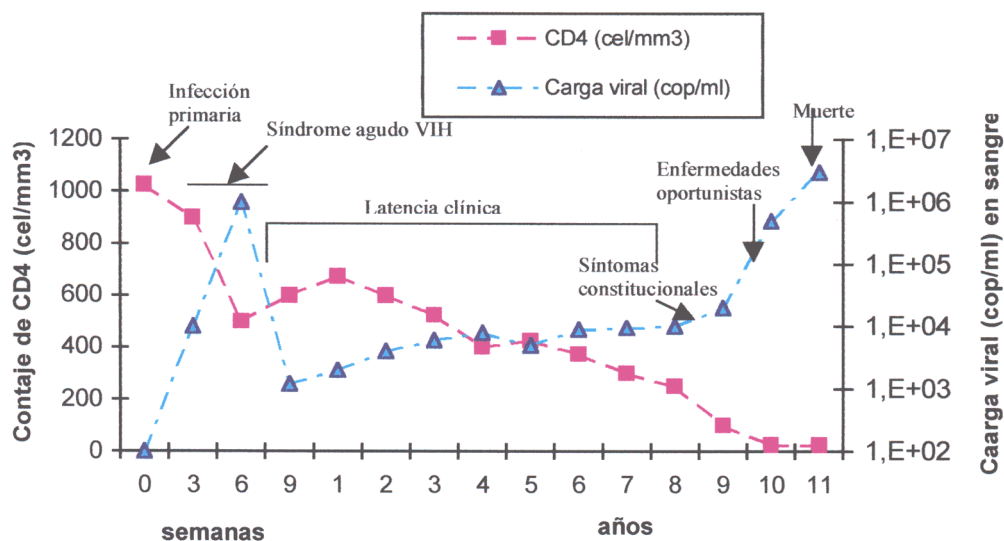


FIGURA 2.3.-ESQUEMA DE LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH.
(FAUCI, 1996)

El proceso inicial es el síndrome agudo VIH que se acompaña de una disminución rápida de la cifra de linfocitos CD4 (cuadrados), y concentraciones elevadas de ARN del virus en plasma (triángulos). La recuperación clínica se asocia con una reducción de los niveles de ARN del virus en plasma debido a la respuesta de los linfocitos citotóxicos (LCT). El recuento de CD4 disminuye gradualmente durante varios años y sufre un descenso más acelerado 1,5-2 años antes del diagnóstico de SIDA. Las concentraciones de ARN del virus en plasma permanecen relativamente estables hasta la fase avanzada de la infección cuando el número de CD4 es menor 200/mm³ y el curso clínico está caracterizado por infecciones oportunistas, neoplasias asociadas, caquexia (wasting syndrome) y complicaciones neurológicas. La supervivencia media cuando el recuento de CD4 es menor 200/mm³, es de 3,7 años. La media de CD4, cuando aparecen las primeras complicaciones que definen un caso de SIDA, es de 60-70 /mm³ y la supervivencia media tras la aparición de una de estas condiciones definitorias de SIDA es 1,3 años. El promedio de tiempo que transcurre desde la transmisión del virus hasta el diagnóstico de SIDA en ausencia de tratamiento antirretroviral y de profilaxis PCP (*Pneumonia Pneumocystis carinii*) es de cerca de 10 años, y la supervivencia tras el diagnóstico de una complicación definitoria de SIDA es de 1 año. (Bartlett, 1998)

A.- FASE DE PRIMOINFECCIÓN.

También se denomina “infección aguda” o síndrome de “seroconversión agudo”. En esta fase, el virus se disemina e invade muchos tejidos y órganos, sobre todo el tejido linfóide y los ganglios linfáticos en particular. El paciente infectado persistirá asintomático o presentará un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósico.

Esta primoinfección sintomática se ha observado con una frecuencia del 50-90%, independientemente del mecanismo de transmisión (Galai y cols., 1995). En la mayoría de los casos estos pacientes solicitan atención médica pero el diagnóstico de infección por VIH suele pasar desapercibido en esta fase.

El tiempo desde la exposición al VIH hasta la aparición de los síntomas es normalmente de 2-4 semanas, pero la incubación en algunos casos puede llegar a durar 10 meses (Keet y cols., 1993). Las manifestaciones clínicas más frecuentes asociadas a la primoinfección sintomática se describen en la Tabla 2.5. A lo largo de este proceso puede haber inmunodepresión transitoria, capaz incluso de facilitar la aparición o reactivación de determinadas infecciones oportunistas. La presencia o no de síntomas clínicos durante la primoinfección y las características virológicas e inmunológicas del paciente inmediatamente después de pasar este periodo, condicionaran su posterior evolución clínica. (Mellors y cols., 1995)

TABLA 2.5.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS A LA INFECCIÓN AGUDA SINTOMÁTICA POR VIH (Keet y cols., 1993)

	%		%
Duración (5-14 días)		Duración (5-14 días)	
Fiebre	97	Diarrea	33
Sudoración	97	Meningoencefalitis aguda	8
Artralgias	58	Mielopatía aguda	8
Mialgias	58	Candidosis oral y esofágica	10
Linfadenopatías	77	Trombocitopenia	51
Odinofagia	73	Leucopenia	38
Anorexia, náuseas, vómitos	20	Elevación de las transaminasas	23
Cefaleas	30	Hepatomegalia o esplenomegalia	17
Erupción cutánea	70	Otras*	6

* úlceras bucales, vasculitis, nefritis, rabdomiólisis, neumonitis e hipoxemia, anemia aplásica e infección diseminada por CMV.

B.- SEROCONVERSIÓN.

La seroconversión al VIH generalmente tiene lugar a las 3-12 semanas que siguen a una exposición puntual de tipo sexual o parenteral, claramente identificada. El intervalo medio es de 63 días. Actualmente, y gracias a los tests serológicos estándares se puede observar que más del 95% de los pacientes seroconvierten dentro de los 5,8 meses siguientes a la transmisión del VIH.

Fase Temprana o inicial: es el período desde la seroconversión a los 6 meses siguientes a la transmisión por el VIH. En este punto, la actividad proliferativa viral persiste y se alcanza un equilibrio dinámico ("set point") que apenas sufre variaciones durante años en ausencia de TAR, otras infecciones agudas sobreañadidas o vacunaciones y que se correlaciona de forma muy estrecha con el pronóstico del paciente (Levy, 1993). La ruptura de este fino equilibrio dinámico entre la replicación viral (carga viral) y el sistema inmunológico del paciente (recuento de linfocitos CD4), mediante la práctica anulación de esta replicación viral activa, se puede lograr, al menos durante períodos transitorios, mediante asociaciones de fármacos antirretrovirales. (Ho y cols., 1995; Wie y cols., 1995)

C.- FASE ASINTOMÁTICA O DE LATENCIA CLÍNICA.

Durante este periodo el paciente suele estar clínicamente asintomático. A veces, presenta una linfadenopatía generalizada persistente (LGP) que se define por la presencia de adenomegalias (>1 cm de diámetro) en al menos dos localizaciones no adyacentes, extrainguinales, durante más de seis meses sin otra etiología demostrada. También se puede observar plaquetopenia (sobre todo en pacientes usuarios de drogas inyectadas (UDI) o mínimos trastornos neurológicos. (Pantaleo y cols., 1993; Galai y cols., 1995)

D.- FASE SINTOMÁTICA TEMPRANA ("CRS" ó "CATEGORÍA B").

También denominada como Complejo Relacionado con SIDA (CRS) o como "Categoría B" de acuerdo con la clasificación del CDC de 1993.

Las enfermedades de la "categoría B" incluye procesos que son más frecuentes y más graves en presencia de infección por el VIH. Por definición no serían situaciones clínicas

indicadoras de SIDA. Como ejemplos están la candidosis oral pseudomembranosa, la leucoplasia vellosa oral, neuropatía periférica, displasia cervix (moderada o severa), carcinoma de cervix (in situ), síntomas constitucionales (fiebre 38,5° o diarrea > 1 mes), herpes zoster recurrente, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), listeriosis, angiomatosis bacilar y candidosis vaginal persistente o recidivante entre otras.(Tabla 2.7)

E.-SIDA.

La definición actualmente vigente de SIDA (CDC, 1992B) incluye las 26 situaciones clínicas que se recogen en la Tabla 2.8. En USA se acepta como criterio de caso de SIDA a todo infectado con recuento de linfocitos TCD4+ inferior a 200 células/mm³ y/o porcentaje de los mismos inferior al 14 % sobre el número total de linfocitos.

El tiempo medio desde la aparición de una inmunosupresión severa (definida como CD4 <200/mm³ o porcentaje de CD4 de < 14%) a un diagnóstico definitorio de SIDA es de 12-18 meses en personas que no reciben tratamiento antirretroviral. Cerca del 10% de los pacientes evolucionan a SIDA con un recuento de CD4 mayor de 200 células /mm³.

F.- FASE AVANZADA.

Esta categoría se aplica a aquellos pacientes con un recuento de linfocitos CD4<50/mm³. La supervivencia media en esta fase es de 12-18 meses. Todos los pacientes que fallecen por complicaciones relacionadas con el VIH se encuentran en estos valores de linfocitos CD4.

2.1.4.2.-CLASIFICACION DE LA INFECCIÓN POR VIH (CDC, 1992B).

En Enero de 1993 entró en vigor la actualmente vigente clasificación por el VIH en adultos y adolescentes propuesta por los CDC de USA.

TABLA 2.6: CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES (>13 AÑOS), SEGÚN CDC DE 1993.

CRITERIOS INMUNOLÓGICOS Categorías según el recuento/porcentaje de linfocitos TCD4+.	CRITERIOS CLÍNICOS		
	CATEGORÍA A	CATEGORÍA B	CATEGORÍA C (SIDA)
1. CATEGORIA 1: $\geq 500/\text{ml}$ $\geq 29\%$	A1	B1	C1
2. CATEGORIA 2: $200-499/\text{ml}$ $14\%-28\%$	A2	B2	C2
3. CATEGORIA 3: $<200/\text{ml}$ $<14\%$ (SIDA)	A3	B3	C3

Esta clasificación se sustenta en dos coordenadas: Criterios clínicos, agrupados en tres categorías (A, B Y C) y criterios inmunológicos (1,2 y 3).

La **categoría clínica A** comprende tres situaciones (en ausencia de criterios para B o C):

- Infección primaria o síndrome de primoinfección por VIH.
- Linfadenopatía generalizada persistente (LGP).
- Infección asintomática por VIH.

La **categoría clínica B** se aplica al infectado por el VIH no incluíble en la categoría C, en el que se dan situaciones atribuibles a la infección por el VIH o indicativas de déficit de inmunidad celular o que el clínico prevé que tendrán una evolución o requerirán un manejo en el que interferirá la infección por el VIH. A diferencia de la categoría C en el que la lista de situaciones clínicas es cerrada, para la Categoría B la lista es abierta. Algunos de estos ejemplos aparecen en la Tabla 2.7:

TABLA 2.7.- EJEMPLOS DE SITUACIONES CATALOGABLES COMO CATEGORÍA B: ("lista abierta")

-
- Angiomatosis bacilar.
 - Candidosis orofaríngea
 - Candidosis vulvovaginal, persistente, frecuente o con débil respuesta al tratamiento.
 - Displasia cervical (moderada o severa)/ carcinoma cervical "in situ".
 - Síntomas constitucionales como fiebre (38,5°) o diarrea que se prolongue más de un mes.
 - Leucoplasia oral vellosa.
 - Herpes Zóster (al menos dos episodios distintos o afección de más de un dermatoma)
 - Púrpura trombocitopénica idiopática.
 - Listeriosis
 - Enfermedad inflamatoria pélvica, especialmente si se complica por absceso tubo-ovárico.
 - Neuropatía periférica.
-

Nota: A efectos de clasificación, las situaciones de la Categoría B prevalecen sobre las de la Categoría A. Por ejemplo alguien previamente tratado de candidosis oral o vaginal persistente (y que no ha desarrollado una enfermedad incluíble en la Categoría C) pero que esta actualmente asintomático, debe clasificarse en la categoría B.

La **categoría clínica C** contiene los 26 procesos clínicos definatorios de SIDA (Tabla 2.8).

Esta clasificación agrupa el recuento /porcentaje de linfocitos TCD4+ en tres rangos.

Categoría 1: Recuento/porcentaje de linfocitos TCD4 igual o mayor de 500 cel/mm³ y/o \geq 29%.

Categoría 2: Recuento/porcentaje de linfocitos TCD4 entre 200-499 cel/mm³ y/o entre 14-28%.

Categoría 3: Recuento/porcentaje < 200 cel/mm³ y/o <14%.

A efectos de la clasificación se considerará el recuento más bajo (y no necesariamente el más reciente).

Combinando estos dos criterios, la nueva clasificación constituye una matriz de 9 posiciones en la que las categorías C1, C2 y C3 reúnen los criterios clínicos para definir el SIDA y las categorías A3, B3 y C3 los criterios inmunológicos.

TABLA 2.8.-SITUACIONES CLÍNICAS DIAGNÓSTICAS DE SIDA EN LA CATEGORÍA C DE LA CLASIFICACIÓN DEL CDC DE 1993, CUANDO EL PACIENTE TIENE UNA INFECCIÓN POR EL VIH BIEN DEMOSTRADA Y NO EXISTEN OTRAS CAUSAS DE INMUNODEFICIENCIA QUE PUEDAN EXPLICARLAS. CONTIENE LOS 26 EVENTOS CLÍNICOS SIGUIENTES ("LISTA CERRADA"):

1. Candidosis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidosis esofágica.
3. **Carcinoma de cérvix invasivo***.
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
5. Criptococosis, extrapulmonar.
6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes.
7. Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a un mes.
8. Retinitis por citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporidiasis crónica (>1 mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16. Linfoma cerebral primario.
17. Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar.
18. **Tuberculosis pulmonar***.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminadas o extrapulmonar.
21. Neumonía por *P. carinii*.
22. **Neumonía recurrente***.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. tify*.
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad.
26. *Wasting syndrome*.

2.1.4.3.TASA DE PROGRESIÓN A SIDA.

El tiempo que transcurre desde la seroconversión a la muerte por SIDA en un paciente infectado por el VIH en ausencia de tratamiento suele ser de aproximadamente 10 años.

Los pacientes con primoinfección sintomática progresan más rápidamente que las personas con seroconversión asintomática. La edad es una variable importante: así los pacientes con edades comprendidas entre 16-24 años en el momento de la seroconversión, el tiempo medio que transcurre hasta SIDA era de 15 años; y en aquellos > 35 años, era de 6 años. (Bartlett, 1998)

La **carga viral** y el recuento de **linfocitos CD4** son las dos variables más importantes para predecir el tiempo de progresión a SIDA o muerte. El pronóstico, en términos de evolución a SIDA o muerte, se incrementa con descensos continuados de los CD4 y con altas cargas virales.

Se ha observado que la existencia de una carga viral por encima de 100.000 copias/ml de ARN en plasma se asocia con una mayor rapidez en la disminución de linfocitos CD4, con una mayor progresión a SIDA y con una mayor mortalidad (Mellors y cols., 1996). Por el contrario, una carga viral baja (menos de 10.000 copias/ml) se asocia con un curso clínico menos desfavorable. Un incremento de tres veces en la carga viral en plasma supone un riesgo de muerte 1,55 veces superior (Ho, 1996). Actualmente se considera el mejor marcador pronóstico independientemente del número de CD4. Una determinación aislada de la carga viral en los primeros meses siguientes a la seroconversión predice la tasa de progresión a SIDA con gran fiabilidad. (Saag y cols., 1996)

TABLA 2.9: VALOR PREDICTIVO DE LA VIREMIA BASAL PARA LA PROGRESIÓN DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

Viremia plasmática postseroconversión (n° copias/ml)	Tasa de progresión a SIDA a los 10 años (%)
<1.000	0
1.000-10.000	22
10.000-100.000	52
>100.000	72



La tasa más rápida conocida de progresión de la enfermedad desde la transmisión del virus hasta la muerte del paciente fue de 28 semanas. En la Cohorte de San Francisco la tasa de evolución a SIDA desde la seroconversión fue de 0 a un año, 3% a tres años, 12% a cinco años, 36% a ocho años, 53% a diez años y 68% a los catorce años. Los análisis de la misma cohorte revelaron que la media de supervivencia con cifras menores de 200 CD4/mm³, fue de 38-40 meses.

Algunos pacientes mantienen una estabilidad clínica e inmunológica importante y se mantienen asintomáticos con recuentos de células CD4 en niveles normales durante más de 10 años tras la seroconversión. Estos pacientes sin deterioro inmunológico evidente se denominan LTNP (no progresores ó “Long-term non-progressors”) y presentan unas características clínicas, inmunológicas y virológicas distintas a los pacientes con tasas de progresión habitual de la enfermedad. (Easterbrook, 1994)

Estudios longitudinales muestran que el 4-7% de los pacientes infectados por VIH podrían satisfacer estos criterios.

2.1.5.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE INFECCIÓN POR VIH.

2.1.5.1.- ENFERMEDADES OPORTUNISTAS Y NEOPLASIAS ASOCIADAS.

En España, la Tuberculosis ha pasado a ser la enfermedad indicativa más frecuente entre los adultos diagnosticados de SIDA en 1998 (35,5%). La tuberculosis diseminada o extrapulmonar supone el 17,9% y la tuberculosis pulmonar el 17,6%. La segunda enfermedad indicativa sería la Neumonía por *Pneumocystis carinii* con un 21,6%, seguida por la candidosis esofágica (13,6%), el síndrome caquético (11,8%) y la toxoplasmosis cerebral 6,9%. (Centro Nacional de Epidemiología, 1998)

Estudios clínicos en pacientes con VIH han mostrado que existe una secuencia temporal en la presentación de manifestaciones clínicas claramente relacionados con la situación inmunológica del paciente (recuento de linfocitos CD4). En este sentido los primeros procesos oportunistas en aparecer son con frecuencia la candidosis orofaríngea y la tuberculosis que suelen desarrollarse cuando la cifra de linfocitos CD4 se encuentra entre 250 – 500 cel/mm³. En situaciones de inmunosupresión más avanzada (CD4 \approx 100 cel/mm³)

aparecen los procesos con mayor repercusión clínica, como toxoplasmosis, meningitis por criptococo, lesiones mucocutáneas persistentes producidas por VHS, enfermedad por CMV, candidosis esofágica y síndrome caquético (Wasting) (Crowe y cols., 1991)(Tabla 2.10).

TABLA 2.10: CORRELACIÓN DE LAS COMPLICACIONES CLÍNICAS CON EL RECuento DE CD4 (Bartlett, 1998).

Recuento CD4/mm ³	Infecciosas	“No – Infecciosas.”
>500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome retroviral agudo - Candidosis vaginal 	<ul style="list-style-type: none"> -Linfadenopatía Generalizada Persistente (LGP). - Síndrome Guillain-Barré. - Miopatía. - Meningitis aséptica.
200-500 /mm ³	<ul style="list-style-type: none"> -Neumonía Pneumocócica o bacteriana. -Tuberculosis pulmonar.(TB) - Herpes zoster. - Candidosis oral - Criptosporidiosis - Sarcoma de Kaposi. - Leucoplasia vellosa oral. 	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasia cervical intraepitelial. - Cáncer cervical. - Linfomas celulas-B. - Anemia. - Púrpura trombocitopénica idiopática - Linfoma de Hodgkins. - Pneumonitis intersticial linfoide.
<200/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - Neumonía <i>P. Carinii</i>. - Herpes simple diseminado/crónico - Toxoplasmosis. - Cryptococcosis - Histoplasmosis diseminada - Coccidioidomicosis. - Criptosporidiosis crónica. - Microsporidiosis. - TB extrapulmonar. -Leucoencefalopatía multifocal progresiva. - Candidosis esofágica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Wasting síndrome. - Neuropatía periférica. - Demencia asociada a VIH - Linfoma SNC. - Cardiomiopatía. - Mielopatía vacuolar. - Poliradiculopatía progresiva. - Linfoma inmunoblastico.
<50/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> - CMV diseminado - <i>M. avium complex</i> diseminado. 	

* La mayoría de las complicaciones aparecen con frecuencias más altas según descende el número de linfocitos CD4.

** Algunas procesos anotados como “no infecciosos” están asociadas probablemente con microbios transmisores: por ejemplo el linfoma (EBV) y cáncer de cérvix (HPV).

2.1.5.2.- MANIFESTACIONES ORALES DE INFECCIÓN POR EL VIH.

Las lesiones orales pueden clasificarse en infecciones por hongos, bacterias y virus, neoplasias, alteraciones neurológicas, enfermedades de glándulas salivares, y otras lesiones de etiología indefinida, originadas por la inmunodepresión del paciente.

Una de las primeras manifestaciones clínicas que se describieron relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida fueron las lesiones orales. Se cree que más del 95% de los pacientes con SIDA tienen alguna lesión de cabeza y cuello, y que el 55% de los pacientes con SIDA y CRS tienen lesiones orales. (Vázquez, 1998)

Aunque el tiempo que transcurre entre la infección por VIH y la aparición de las lesiones orales es variable, se observa una mayor prevalencia de las mismas cuanto peor es el estado inmunológico del paciente.

En 1992, en Londres, el Instituto de Problemas Orales relacionados con la infección por el VIH de la C.E.E. y el Centro de Colaboración en Manifestaciones Orales del VIH de la OMS, propusieron una clasificación de las manifestaciones orales asociadas a la infección por VIH, que se describe a continuación. (EEC-WHO-1993)

GRUPO 1. Lesiones fuertemente asociadas con la infección VIH:

- ☐ Candidiasis:
 - ❖ Eritematosa
 - ❖ Pseudomembranosa
- ☐ Leucoplasia vellosa
- ☐ Sarcoma de Kaposi
- ☐ Linfoma no-Hodgkin
- ☐ Enfermedad periodontal:
 - ❖ Eritema lineal gingival
 - ❖ Gingivitis necrotizante (ulcerativa)
 - ❖ Periodontitis necrotizante (ulcerativa)

GRUPO 2. Lesiones menos comúnmente asociadas con la infección VIH:

- ☐ Infecciones bacterianas:
 - ❖ *Mycobacterium avium intracellulare*
 - ❖ *Mycobacterium tuberculosis*
- ☐ Hiperpigmentación melanótica
- ☐ Estomatitis necrotizante (ulcerativa)
- ☐ Enfermedades de las glándulas salivares:
 - ❖ Boca seca debida a tasa de flujo salival disminuido
 - ❖ Inflamación unilateral o bilateral de las glándulas salivares mayores

- ☐ Púrpura trombocitopénica
- ☐ Ulceración (sin causa específica)
- ☐ Infecciones virales producidas por:
 - ❖ Virus del Herpes simple
 - ❖ Papilomavirus humano
 - Condiloma acuminado
 - Hiperplasia epitelial focal
 - Verruga vulgar
 - ❖ Virus Varicela-zóster
 - Herpes zóster
 - Varicela

GRUPO 3. Lesiones posiblemente asociadas con la infección por VIH:

- ☐ Infecciones bacterianas:
 - ❖ *Actinomyces israelii*
 - ❖ *Escherichia coli*
 - ❖ *Klebsiella pneumoniae*.
- ☐ Enfermedad por arañazo de gato
- ☐ Reacciones medicamentosas (ulcerativas, eritema multiforme, linfenoide, epidermolisis tóxica)
- ☐ Angiomatosis bacilar epitelioide .
- ☐ Infección por hongos distintos de *Candida*:
 - ❖ *Cryptococcus neoformans*
 - ❖ *Geotrichum candidum*
 - ❖ *Histoplasma capsulatum*
 - ❖ *Mucoraceae* (mucormycosis / zygomycosis)
 - ❖ *Aspergillus flavus*
- ☐ Alteraciones neurológicas:
 - ❖ Parálisis facial
 - ❖ Neuralgia del trigémino
- ☐ Estomatitis aftosa recurrente
- ☐ Infecciones virales:
 - ❖ Citomegalovirus
 - ❖ Molluscum contagiosum

2.1.6.-TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y TERAPIA INMUNOLÓGICA.

El tratamiento de la infección por el VIH se establece sobre cuatro líneas de intervención (Brostoff y cols., 1994):

- ☐ Tratamiento general.
- ☐ Tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas y de las neoplasias.
- ☐ Tratamiento antirretroviral
- ☐ Enfoques inmunorrestauradores.

Hoy en día se disponen de numerosos medicamentos que utilizados de forma combinada resultan sumamente eficaces para bloquear la replicación viral y por tanto disminuir significativamente el riesgo de progresión de la infección.

El objetivo fundamental del tratamiento antirretroviral es aumentar la duración y mejorar la calidad de la vida de las personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Por otra parte, la disponibilidad de un considerable y creciente número de drogas con elevada potencia antirretroviral, no exentas de toxicidad ni de interacciones entre sí y con otros fármacos, ha conferido una mayor complejidad a la utilización de ésta terapia.

Las drogas antirretrovirales actualmente comercializadas se dividen en dos grupos: los inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI) y los inhibidores de la proteasa (IP). A su vez los ITI se dividen en dos subgrupos según su estructura química: los análogos a los nucleósidos (INTI) y los no análogos a los nucleósidos (INNTI) Tabla 2.11.

TABLA 2.11.- CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y TERAPIAS INMUNOLÓGICAS

*A).-Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI)***Análogos a los nucleósidos/nucleótidos (INTI)**

Zidovudina (AZT) (Retrovir®) / Adefovir (ADV) y Bis(POC) PMPA

Didanosina (ddI)(Videx®)

Zalcitabina (ddC)(Hivid®)

Estavudina (d4T) (Zerit ®)

Lamivudina (3TC)(Epivir®)

Abacavir (ABV) (Ziagen ®)

No análogos a los nucleósidos (INNTI)

Nevirapina (NVP) (Viramune ®)

Delaviridina (DLV) (Rescriptor®)

Efavirenz (EFV)(Sustiva ®)

B).-Inhibidores de la proteasa (IP)

Saquinavir (SQV) (Invirase® y Fortovase ®)

Ritonavir (RTV)(Norvir®)

Indinavir (IDV)(Crixivan®)

Nelfinavir (NFV) (Viracept®)

Amprenavir (APV)(Agenerase®)

ABT-378

Otros mecanismos de acción

CI-1012

Pentafuside (T-20)

Zintevir(AR-177)

Hidroxiurea (en combinación con ddI9) (Hydrea ®)

C).- Terapias inmunológicas.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (pentoxifilina, rolipram, talidomida y N-acetil-cisteína, OPC-8212)

Citoquinas (IL-2, IL-10, IL-12)

En diciembre de 1998, el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) de los Estados Unidos de América, ha publicado un documento en el que se actualizan las directrices para el empleo de fármacos antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por el VIH, en el que se incluyen recomendaciones sobre el momento más adecuado de iniciar el tratamiento antirretroviral, cuáles son los primeros fármacos a utilizar, cuándo se debe cambiar el mismo y cuáles son las opciones terapéuticas cuando se realiza dicho cambio, según se indica en la tabla 2.12, donde también quedan especificadas las combinaciones de fármacos que no deben emplearse.

TABLA 2.12: COMBINACIONES ANTIRRETROVIRALES RECOMENDADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH.(CDC, 1998)

Tipo elección	Combinaciones antirretrovirales
Principal	Elegir uno de la columna A y otro de columna B <div> <div>COLUMNA A</div> <div> Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir-SGC Ritonavir + Saquinovir SGC o HGC Efavirenz </div> <div>COLUMNA B</div> <div> ZDV+ ddI d4T + ddI ZDV+ ddC ZDV + 3TC d4T+ 3TC ddI + 3TC** </div> </div>
Alternativa	Nevirapina o Delavirdina + 2 INTI (Columna B) Abacavir + ZDV + 3TC**
Parcialmente aceptada	2 INTI (Columna B) Saquinavir –HGC + 2 INTI (Columna B)
No recomendada	Todas las monoterapias d4T + ZDV ddC + ddI ddC + d4T ddC + 3TC

* saquinavir- SGC (Fortovase®) es la forma en gel blando y la forma saquinavir-HGC (Invirase®) es la forma galénica sólida.

** en negrita se añaden las combinaciones aceptadas con fecha 5 mayo 1999 (CDC, 1999)

El tratamiento antirretroviral debe ofrecerse a todos los pacientes con un síndrome agudo por VIH, a los que han presentado una seroconversión en los seis meses previos y a todos los que presenten síntomas de infección por el VIH.

La recomendación de ofrecer tratamiento antirretroviral a los paciente asintomáticos debe basarse en la situación virológica e inmunológica de cada persona. En general, debe sugerirse la administración de esta terapia a los pacientes con un recuento de células T CD4+ inferior a 500 células/mm³ o con niveles plasmáticos de ARN-VIH superiores a 10.000 copias/ml (bDNA) o 20.000 copias/ml (PCR).

El principal objetivo virológico del tratamiento antirretroviral consiste en la consecución de una supresión viral máxima durante el mayor período de tiempo posible. Para ello, el método que se ha mostrado más eficaz, hasta la fecha, consiste en la administración de un inhibidor de la proteasa (IP) potente en combinación con dos inhibidores análogos de la transcriptasa inversa (INTI). Otra opción diferente es la combinación de saquinavir más ritonavir junto a uno o dos fármacos INTI. Algunos estudios recientes han mostrado, que la eficacia de la combinación de efavirenz (un análogo no nucleósido de la transcriptasa inversa INNTI) con dos análogos de nucleósidos, es como mínimo equivalente a la combinación de indinavir con dos INTI, en lo que respecta a la supresión de la viremia plasmática hasta menos de 50 copias/ml. En otros casos concretos pueden emplearse regímenes alternativos, aunque con una probabilidad inferior de originar una supresión viral máxima.

La eficacia del tratamiento se evalúa fundamentalmente mediante la determinación de los niveles plasmáticos del ARN-VIH (carga viral). Lo deseable es que dichos niveles disminuyan significativamente después de ocho semanas y que se produzca una ausencia de virus detectable (inferior a 500 o 50 copias/ml) 4-6 meses después del inicio un régimen terapéutico.

El fracaso del tratamiento (es decir, la existencia de niveles plasmáticos de ARN-VIH) superiores a 500 copias/ml en el mes 4-6 después de iniciarlo puede deberse a incumplimiento terapéutico, a una potencia inadecuada de los fármacos utilizados, a niveles sanguíneos subóptimos de los mismos, ó al desarrollo de resistencias. Los incrementos significativos de los niveles de viremia plasmática confirmados y no ocasionados por infecciones intercurrentes ni por vacunaciones son también indicativos de fracaso terapéutico.

En estos pacientes con fracaso terapéutico debe cambiarse, preferiblemente, todo el régimen por otro totalmente nuevo con el fin de evitar el desarrollo de resistencia cruzada. Los datos clínicos demuestran que en esos casos la probabilidad de respuesta viral es elevada. Sin embargo, con frecuencia, la realización de cambios terapéuticos puede ser muy limitada/compleja en pacientes en los que se han producido sucesivos fracasos a tratamientos previos, debido a que existe un número pequeño de regímenes antirretrovirales alternativos con eficacia documentada. Estas decisiones se complican de forma adicional con los problemas derivados del cumplimiento del tratamiento, la toxicidad y el desarrollo de resistencias.

Las pruebas fenotípicas y genotípicas que determinan el desarrollo de resistencia del VIH a los fármacos antirretrovirales resultarán, probablemente, de gran utilidad en el manejo de estos medicamentos, tanto en la elección de una pauta terapéutica inicial, como en la modificación del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, los métodos de ensayo de laboratorio que están disponibles en la actualidad o en proceso de desarrollo precisan validación, estandarización y una definición más clara de su valor clínico antes de recomendar su utilización sistemática en la monitorización del tratamiento antirretroviral.

2.2.- Candidosis Oral : Conceptos Generales.

2.2.1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La candidosis oral se reconoce como entidad clínica desde Hipócrates, que la describió en asociación con enfermedades subyacentes graves en su tratado *Epidemics*, que fue publicado en el siglo IV a. de C. (Hippocrates y cols., 1939). El término que empleó para definirla fue “aphthae” y lo aplicó a lesiones blancas, alteraciones vesiculares y ulcerativas de la lengua y otros problemas de los que la *Candida* formaba parte.

En 1786 se realizó la primera investigación sobre la candidosis oral cuando la “Royal Society of Medicine” en Francia firmó un trabajo sobre “thrush.” (Roux y Linossier, 1890)

En el siglo XIX, Langenbeck (1839) describió un organismo compatible con *Candida albicans*, que cultivó de la mucosa de un individuo con tifus. En 1846, Berg fue el primer investigador que describió correctamente la relación entre la *Candida albicans* y las lesiones de muguet.

2.2.2- ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA.

La clasificación taxonómica de *Candida albicans* ha estado sujeta durante décadas a un acalorado debate, debido a la gran variabilidad de formas morfológicas de este organismo.

Primero Gruby (1842) lo clasificó como *Sporotrichum*. Más tarde fue incluido como *Oidium albicans* por Robin (1847) en el género *Oidium*. También fue confundido con otros microorganismos aislados en vegetales en descomposición (la *monilia candida*) y Zopf (1890) lo denominó *Monilia albicans*.

Hasta 1923 estuvo incluido dentro de la especie *Monilia*, siendo Berkout quien aclaró por fin su nueva denominación. Se propuso el término de *Candida* del latín *toga Candida*, en referencia a la blanca toga usada, por los candidatos al senado Romano. *Albicans* también procede del latín *albicare*, que significa “blanquear”. El Index Medicus no reconoce el género *Monilia* o el término “moniliasis” en referencia a esta enfermedad humana desde 1981 (Lynch,

1994), aunque el término *Candida albicans* fue adoptado oficialmente por el III Congreso Internacional de Microbiología de Nueva York, en 1939.

Actualmente, el debate continua sobre el empleo del término “candidiasis” o el de “candidosis”. Odds indica que aunque ambos términos son aceptables. Sugiere como más correcto el de candidosis, (Odds, 1988) para incluir esta patología dentro del grupo de las micosis, empleando pues el sufijo -osis. De esta misma opinión son autores como Samaranayake y Mac Farlane (1990).

Rippon, (1982) cree que esta diferencia se basa en cuestiones geopolíticas, así el término “candidiasis” sería de origen americano, mientras que el de “candidosis” sería esencialmente europeo. Nosotros nos decantamos por la opinión de estos autores y de ahora en adelante emplearemos únicamente el término “**candidosis oral**” (CO).

El género *Candida* está constituido por hongos levaduriformes de la clase Deuteromicetos (Blastomicetos). Pertenecen a la división de hongos imperfectos, orden Cryptococcales, y familia Cryptococaceae. Se incluyen más de 150 especies; de ellas sólo unas cuantas producen regularmente enfermedades en el hombre. (Quindos y Ponton, 1996, Laguna y cols., 1995) *Candida* se considera como un hongo dimórfico, gram-, especialmente la *C. albicans*, que puede presentarse en forma de levadura, o también como pseudomicelio o micelio verdadero.

Cuando la cepa se comporta como patógena generalmente forman pseudomicelios ó micelios verdaderos, mientras que si está como comensal se presenta generalmente como levadura. Es pues un patógeno oportunista (saprófito) que bajo condiciones normales no es dañino para el organismo dentro de la cavidad oral, del tracto digestivo, ni del tracto genital femenino. Los estudios serológicos demuestran que un alto porcentaje de personas presentan anticuerpos contra la *Candida*. Actualmente existen diez especies especialmente patogénicas en el hombre. (Tabla 2.13)

TABLA 2.13: ESPECIES PATÓGENAS EN EL HOMBRE DEL GÉNERO *CANDIDA* .

- ❑ *C. albicans*
- ❑ *C. glabrata*
- ❑ *C. tropicalis*
- ❑ *C. krusei*
- ❑ *C. parapsilosis*
- ❑ *C. guilliermondii*
- ❑ *C. stellatoidea* (reclasificada como *C. albicans*)
- ❑ *C. kefyr*
- ❑ *C. viswanathii*
- ❑ *C. dubliniensis* (Sullivan y cols.,1995)*
- ❑ *C. sake* (Hoegl y cols.,1998) *

* Aisladas en pacientes VIH+

La *C. albicans* forma parte de la microbiota oral normal de la población general.(Odds, 1988; Rindum y cols., 1994) .En la mayoría de los casos de candidosis el origen es un reservorio interno oral o digestivo (Quindós y Pontón, 1996). La lengua es el hábitat predominante para los hongos en personas dentadas y también en edéntulas. La acidez de la mucosa oral proporciona un medio adecuado para su desarrollo.

Las porcentajes medios de presencia de *C. albicans* para personas normales y pacientes ingresados son de 18% y 41% respectivamente y pueden variar desde un 25%-70% de las personas sanas dependiendo de las características de la muestra analizada y de la sensibilidad de la técnica de muestreo que se emplee (Cannon y cols., 1995).

La colonización por hongos también está influenciada por la edad. La incidencia más elevada se da en los bebés de una semana a 18 meses con una prevalencia del 50%, seguido de los adultos con un porcentaje de colonización del 20%. Los neonatos y los niños tienen unos porcentajes más bajos de 16% y 9% respectivamente (Odds, 1988). Darweazeh y Al-Bashir (1995) aislaron especies de *Candida* en un 48% de los bebés menores de un año, siendo *C. albicans* la especie más frecuente, seguida de *C. parapsilosis*.

Esta colonización también se incrementa con la presencia de prótesis dental (Fotos y cols., 1992), lesiones orales de diversa etiología (xerostomía, leucoplasia, liquen, etc.) e incluso, esta colonización es más elevada en personas que acuden a consultas médicas u odontológicas, con independencia de la causa de consulta, o en pacientes hospitalizados (Lynch, 1994). La

colonización oral también sufre variaciones diarias, con mayor número de células fúngicas a primeras horas de la mañana y últimas de la tarde. (Williamson, 1972)

Los portadores asintomáticos de *Candida* tendrían aproximadamente de 300-500 unidades formadoras de colonias (UFC/ml) por mililitro de saliva. (Epstein y cols., 1980; Arendorf y Walker, 1980)

De todos modos, el recuento de colonias nunca permite diferenciar entre comensalismo y enfermedad, de manera que el diagnóstico de confirmación se basa en demostrar la invasión tisular por el hongo.

2.2.3.- PATOGÉNESIS DE LA CANDIDOSIS ORAL.

La línea que delimita la infección de la colonización oral por *Candida* es bastante confusa, aunque se ha sugerido que ninguna forma de candidosis superficial ni sistémica puede iniciarse en ausencia de una patología subyacente. De ahí el conocido aforismo “ la candidosis es una enfermedad del enfermo”. (Samaranayake y cols., 1990)

La *C. albicans* tiene la habilidad de adherirse a superficies, tales como epitelio y plástico lo que da cuenta de su habilidad de colonizar la mucosa, catéteres y prótesis. Una vez que ocurre la adherencia, el organismo puede penetrar en la membrana celular epitelial. Su baja virulencia es debida a su naturaleza no agresiva y a una efectiva respuesta del hospedador. (Delgado y Aguirre, 1997)

En la candidosis oral el daño tisular está provocado en gran medida por la respuesta inflamatoria del hospedador (Cannon y cols., 1995) y su transformación en patógeno parece depender tanto de la alteración o fallo de los mecanismos defensivos de la persona colonizada como del complejo potencial de factores de virulencia que posee el hongo.

Por lo tanto, en la patogenia de la candidosis oral hay que valorar no solo los factores dependientes del hospedador sino también los factores de virulencia, es decir aquellos que dependen del microorganismo y los factores ambientales.

2.2.3.1.-FACTORES DEPENDIENTES DEL HOSPEDADOR.

Estos factores que dependen del hospedador y que facilitarían la aparición de la CO los resumimos en la Tabla 2.14:

TABLA 2.14: FACTORES ASOCIADOS DEPENDIENTES DEL HOSPEDADOR

A.-Factores locales asociados a Candidosis Oral.

- **Alteraciones de la barrera mucosa –**
 - *Cambios epiteliales endógenos: (Atrofia , hiperplasia, displasia).
 - *Cambios epiteliales exógenos (Trauma, oclusión local, maceración)
- **Alteraciones en saliva :**(Xerostomía, IgA, lisozima, lactoperoxidasa, etc)
- **Flora comensal**
- **Antibióticos y corticoides tópicos.**
- **Tabaquismo.**
- **Otros:**
 - Irritantes crónicos (prótesis mal ajustada)
 - Mala higiene oral
 - Radioterapia de cabeza y cuello

B.-Factores generales asociados a Candidosis oral.

- Fisiológicos (niños , ancianos, embarazo)
- Alteraciones endocrinas
 - Hipotiroidismo
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Hipoparatiroidismo
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedades de Cushing y Addison
- Alteraciones nutricionales (Samaranayake, 1986B)
 - Malnutrición
 - Malabsorción
 - Dietas ricas en hidratos de carbono
 - Hipovitaminosis
 - Deficiencia de oligoelementos(hierro, zinc, etc.)
 - Deficiencia en biotinas y folatos.
- Neoplasias y enfermedades malignas.
 - Leucemias
 - Linfomas
- Alteraciones inmunológicas
 - Inmunodeficiencia primaria.
 - Alteraciones leucocitarias
 - Transplantados.
 - Enfermedades graves de médula ósea.
 - Deficit de mieloperoxidasa hereditario.
 - Incapacidad secretora de antígenos ABO.
 - Infección por VIH/SIDA.

2.2.3.2.-FACTORES DE VIRULENCIA.

Los **factores de virulencia** parecen estar controlados por diferentes genes de los cuales se expresa un número determinado en un momento concreto y que determinan el fenotipo y virulencia del aislamiento (Cutler y cols., 1991; Hostetter, 1996). Entre los genes conocidos asociados potencialmente a la virulencia de *C. albicans* se han descrito el gen de la Hexosaminidasa (HEX1), los genes de proteinasas aspárticas (SAP1, SAP2, SAP3 Y SAP4) y el gen que confiere la capacidad de producir tubos germinales y aumentar la adhesión (α INTI) (Ruechel, 1990; Gale, 1998)

Estos factores de virulencia también varían dependiendo del lugar y de la etapa de la invasión y también de la naturaleza de la respuesta del hospedador (Tabla 2.15).

TABLA 2.15: FACTORES DE VIRULENCIA (MICROORGANISMOS)(Quindos y Pontón,1996)

A) MECANISMOS	B) FACTORES MOLECULARES
<ul style="list-style-type: none"> • Adherencia / pared celular • Especies y cepas involucradas • Dimorfismo/producción hifas • Formación tubos germinales • Variabilidad fenotípica (switching) • Interferencia con fagocitos, defensas inmunitarias y sistema de complemento • Sinergismo con bacterias y otros microorganismos 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxinas asesinas (killer toxins) • Anafilotoxinas • Hidrolasa extracelulares: proteasas y lipasas • Nitrosaminas ¿? • Metabolitos ácidos

El primer estadio de la infección incluye la **adhesión y colonización** de las superficies celulares. Durante el segundo estadio, se produce una invasión de las células epiteliales superficiales gracias a la transformación levadura-micelio y la producción de enzimas hidrolíticos (proteinasas ácidas, fosfolipasas, etc.). (Cannon y cols., 1995; Hostetter, 1996). La penetración hística está facilitada por la formación de los tubos germinales. El proceso de invasión es seguido por una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por un claro predominio de neutrófilos y la presencia de IgG, IgA, IgM, factores de complemento, linfocitos T y macrófagos.(Aguirre y cols., 1996; Shepherd, 1986)

2.2.3.3.-FACTORES AMBIENTALES.

Numerosos **factores locales** son los responsables de una incidencia aumentada de CO. Estos incluyen prótesis dentales defectuosas, traumas en tejido blando e inadecuada higiene de las dentaduras.

Otro factor posible predisponente es el **tabaco** (Bastiaan y Reade, 1982). Algunos investigadores han demostrado una incidencia aumentada de infección por *Candida* en los fumadores (Holmstrup y Besserman, 1983); Oliver (1988) opina que el tabaco es un facilitador importante de la colonización por levaduras; e incluso Holmstrup (1988) resuelve las lesiones de candidosis oral crónica sólo con el cese del consumo del tabaco, sin utilizar ningún tratamiento antifúngico. Otros autores no encontraron ninguna correlación, e incluso uno sugirió que fumar inhibe el crecimiento de la *Candida*. (Baastian y Reade, 1982)

Crockett (1992) pudo constatar que los pacientes portadores de prótesis y que fumaban tenían una mayor incidencia de estomatitis protética que los que no fumaban y llevaban prótesis (grupo control). También Epstein (1993) observó que el consumo de alcohol y tabaco representan factores de riesgo para la colonización oral por *Candida* en el transcurso del tratamiento con radioterapia.

La administración de **antibióticos sistémicos** provocaría una modificación del medio oral reduciendo la microbiota bacteriana normal (antagonistas microbianos), lo que facilita la proliferación fúngica. La CO es una complicación común del uso de esteroides tópicos intraorales y también se ha observado tras el uso de antibióticos tópicos.

2.2.4.-CLASIFICACIÓN CLÍNICA.

La CO se manifiesta en una variedad de formas. Las manifestaciones potenciales de la enfermedad clínica por candidosis es más diversa que cualquier otra enfermedad infecciosa.

Actualmente se diferencian entre unas formas primarias y otras formas secundarias en las que la candidosis oral sería una manifestación más de la infección candidósica sistémica mucocutánea (Samaranayake y Yaakob, 1990) Samaranayake (1990) subdividió las candidosis orales primarias en cinco subgrupos (Tabla 2.16):

TABLA 2.16: CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA CANDIDOSIS ORAL PRIMARIA (Samaranayake, 1990)

- Candidosis pseudomembranosa aguda (muguet)
- Candidosis atrófica aguda
- Candidosis atrófica crónica
- Candidosis hiperplásica crónica
- Queilitis angular asociada a *Candida*

Odds (1988) y Holmstrup y Axell (1990) establecen una clasificación basada en cuatro grandes grupos:

TABLA 2.17: CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA CANDIDOSIS ORAL (Odds, 1988 y Holmstrup y Axel, 1990)

- a) **Candidosis agudas**
 - ◆ Pseudomembranosa
 - ◆ Eritematosa
- b) **Candidosis crónicas**
 - ◆ Pseudomembranosa
 - ◆ Eritematosa
 - ◆ Hiperplásica (en placa, nodular)
- c) **Lesiones orales asociadas**
 - ◆ Queilitis angular
 - ◆ Estomatitis protética
 - ◆ Glositis róbica
- d) **Candidosis mucocutánea crónicas**

Recientemente Axell, Samaranayake, Reichart y Olsen en 1997 han propuesto una clasificación revisada de la candidosis oral que establece 2 grupos: candidosis oral primaria y secundaria (Axell y cols., 1997):

A) Candidosis oral primaria

- Formas agudas
 - * Pseudomembranosa
 - * Eritematosa.
- Formas crónicas.
 - * Hiperplásica (Nodular , en placa)
 - * Eritematosa.
 - * Pseudomembranosa.
- Lesiones asociadas a *Candida*.
 - * Estomatitis protética.
 - * Queilitis angular.
 - * Glositis rómbica media.
- Lesiones primarias queratinizadas sobreinfectadas con *Candida*.
 - * Leucoplasia.
 - * Lique plano.
 - * Lupus eritematoso.

B).-Candidosis oral secundaria:

- Manifestaciones orales de candidosis mucocutáneas crónicas (como resultado de enfermedades como la aplasia de timo ó síndrome candidósico asociado a endocrinopatía)

2.2.4.1.- CANDIDOSIS AGUDA PSEUDOMEMBRANOSA.

También conocida en otros idiomas como *muguet* o *thrush*. Se presenta frecuentemente en los recién nacidos, generalmente en la primera semana de vida, debida a la vaginitis preexistente de la madre (Bascones y Manso, 1994), y en pacientes ancianos, cancerosos y en tratamiento con corticoides.(Lynch, 1994)

También aparece en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Monasterio, 1994). Además los pacientes infectados por el VIH, como veremos más adelante y los pacientes con leucemia sometidos a radioterapia o quimioterapia también padecen este proceso. Otros procesos facilitadores serían la xerostomía y el tabaco.

Clínicamente se caracteriza por parches blanco cremosos o amarillentos (Lewis y cols., 1991), que se asemejan a leche cuajada o requesón. Pueden retirarse con facilidad al raspado

dejando una base eritematosa o hemorrágica. Las placas pueden ser discretas o confluentes. (Lynch, 1994)

Si se encuentra una superficie sangrante, entonces es que el paciente probablemente tiene un problema mucoso adicional, como puede ser el liquen plano erosivo o pénfigo vulgar (Allen, 1992).

Las lesiones se pueden desarrollar en cualquier parte de la boca, pero más frecuentemente se encuentran en la mucosa yugal, orofaringe, dorso y bordes laterales de la lengua. No suelen ser dolorosas y no presentan inflamación. (Delgado y Aguirre, 1997)

Hay que establecer diagnóstico diferencial con el resto de lesiones blancas de la cavidad oral como la leucoplasia, la c. hiperplásica, liquen oral, leucoplasia vellosa, *morsicatio buccae*, nevo blanco esponjoso, etc.

2.2.4.2.- CANDIDOSIS AGUDA ATRÓFICA (CANDIDOSIS ERITEMATOSA POR ANTIBIÓTICOS).

Esta forma puede ser la consecuencia de una candidosis pseudomembranosa persistente y crónica (Bascones y Manso, 1994), o por tratamiento con determinados fármacos.

Caracterizada por una mucosa sintomática e inflamada, esta forma ocurre subsecuente a la efusión de la placa de hongos en forma de aftas durante el tratamiento local ó sistémico del antibiótico ó corticoide (Zeichl, 1990). Se puede presentar en cualquier parte de la boca, aunque presenta cierta afinidad por la localización en el dorso de la lengua y paladar (Lewis y cols., 1991). Puede asociarse con queilitis angular. Si se da en dorso lingual y el paladar duro produce la clásica imagen “en espejo”.

Esta es la única forma de CO que puede ir acompañada de picor, dolor o quemazón (Lynch, 1994).

El diagnóstico diferencial se hará con la eritroplasia, lesiones traumáticas, liquen erosivo, glositis rómbica, etc..

2.2.4.3.-ESTOMATITIS PROTÉTICA (CANDIDOSIS CRÓNICA ATRÓFICA) .

Es la forma más común de candidosis oral y está asociada a la presencia de una prótesis removible.

Se caracteriza por eritema crónico y edema debajo de la prótesis. Se encuentra típicamente en la arcada superior, y normalmente no es dolorosa.

La estomatitis por prótesis ocurre en el 65% de las personas que usan prótesis completas con una mayor prevalencia en mujeres según muchos autores (Budtz- Jorgensen, 1978). Un estudio reciente de anticuerpos sostiene el concepto de que aunque las especies de *Candida* juegan un papel en la etiología de la estomatitis por prótesis, no se la puede implicar en todos los pacientes.

Hay dos factores que son críticos para la iniciación de la estomatitis protética y son la irritación de la base de la prótesis y la subsecuente colonización por los hongos, ya que el microtraumatismo protético sobre la mucosa palatina jugaría un papel importante en reducir la resistencia tisular o bien para estimular el medio ácido y anaeróbico necesario para la proliferación del hongo (Bascones y Manso, 1994).

El diagnóstico diferencial se realizará con la eritroplasia, el liquen erosivo, la c. eritematosa, etc..

2.2.4.4.- QUEILITIS ANGULAR.

Se denomina también como queilitis comisural, perleche o estomatitis angular. Se trata de una lesión de etiología multifactorial, puede representar una infección fúngica primaria o secundaria.

Es un fisuramiento eritematoso y doloroso de las comisuras de la boca. La queilitis angular está frecuentemente asociada a estomatitis protética y puede ser un signo de candidosis crónica atrófica. (Russotto, 1980)

Tradicionalmente, los factores etiológicos principales son la irritación local, dimensión vertical reducida, anemia y deficiencias vitamínicas del complejo B. Sin embargo, la infección

con *Candida* estaba implicada como agente etiológico en aproximadamente el 10% de los casos (Lewis y cols., 1991). Según Budtz-Jorgensen (1990a), estaría facilitada también por el envejecimiento y las arrugas, la xerostomía, deficiencias vitamínicas y enfermedades generales e inmunosupresoras. Rose, (1968) ya demostró la relación directa de la queilitis comisural con los bajos niveles de hierro sérico.

Suele aparecer de forma bilateral y es muy frecuente en pacientes ancianos desdentados. En pacientes más jóvenes es más frecuente que se trate de una infección mixta por *Estafilococos* y *Candida*.

Las lesiones herpéticas comisurales, lesiones precancerosas (leucoplasia., etc.), entrarían dentro del grupo de lesiones con las que habría que establecer un diagnóstico diferencial. (Bagán y cols., 1995)

2.2.4.5.- CANDIDOSIS CRÓNICA MUCOCUTÁNEA (CMC).

Es un grupo de alteraciones poco frecuentes caracterizados por infección crónica por *Candida* de las superficies mucosas y de la piel. Estas formas de candidosis son bastante resistentes al tratamiento, y su iniciación es usualmente en la infancia o en las dos primeras décadas de la vida. El espectro de severidad de estos cuadros es amplio. Hay antecedentes familiares en un 20% de los casos de candidosis crónica mucocutánea y una endocrinopatía asociada en un 50%. (Cleary, 1985)

2.2.4.6.- CANDIDOSIS HIPERPLÁSICA CRÓNICA .

Se denomina también Leucoplasia-*Candida*. Aparece de forma más frecuente en la lengua y en mucosa yugal sobre todo en zona retrocomisural. A diferencia de otras formas de CO, las hifas candidósicas aparecen a menudo invadiendo el epitelio y no sólo colonizándolo. (Lynch, 1994)

Se define como una lesión oral en placas o pequeños nódulos blancos, adheridos firmemente a un área eritematosa y que no pueden ser atribuidos a ninguna otra lesión diagnosticable. Las zonas más frecuentes son en la mucosa yugal cerca de las áreas

retrocomisurales y en la lengua con una mayor frecuencia en pacientes fumadores. (Bagán y cols., 1995)

La lesión ocurre, bien sea como una variedad homogénea asintomática o como una leucoplasia diseminada dolorosa (speckled leucoplakia). La **forma homogénea** presenta una placa blanca uniforme, adherente y asintomática. La **forma nodular** se caracteriza por la presencia de nódulos múltiples blanquecinos en una mucosa eritematosa. Esta variedad es dolorosa.

Según Walker (1990), existiría una relación entre el tipo no homogéneo de leucoplasia, el grado de displasia y la presencia de *Candida* sobre todo en la zona yugal retrocomisural. (Samaranayake y Mc Farlane, 1990, Walker y Arendorf, 1990) En este caso sería necesario la realización de una biopsia para realizar un diagnóstico exacto y valorar el grado de displasia epitelial que suele aparecer en estos casos.

Esto es de una gran importancia, ya que la OMS en 1978 advirtió del riesgo de transformación del epitelio oral infectado por hongos hacia una displasia y posterior malignización, aunque esta hipótesis no se ha ratificado con lo que los hongos podrían invadir la lesión secundariamente en la mayoría de los casos. (Krogh, 1990; García Pola y cols., 1991). De todas formas es posible que los tipos 145, 175 y 575 de *C. albicans* puedan realizar una reacción química crucial en la formación de sustancias cancerígenas como es la transformación de la N-nitrosobencilmetilamina (Krogh, 1987). Esto haría posible la participación de los hongos en procesos de carcinogénesis oral. (García-Pola y cols., 1991) Este hecho hace muy recomendable incluir el tratamiento antimicótico en el tratamiento de las leucoplasias para evitar la posible cronificación de las lesiones.

2.2.4.7.- GLOSITIS RÓMBICA.

Es una alteración benigna, no dolorosa y poco común del dorso central de la lengua. La aparición clásica de este cuadro asintomático es un área en forma de diamante eritematosa-atrófica y ligeros nódulos mucosos situada en el centro del dorso de la lengua, en la unión de los dos tercios anteriores con el tercio posterior de la lengua. (Lewis y cols., 1991)

Aunque anteriormente se explicó este desorden como un fallo embriológico del tuberculum impar, actualmente este cuadro se ha relacionado con infecciones crónicas por *C. albicans* demostrable en más del 90% de los casos (Cernecá y cols., 1965; Touyz y Peters, 1987). Afecta al 1% de la población general, pero es dos veces más común en los diabéticos.

2.2.5.-DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.

El diagnóstico de CO se hace fundamentalmente por información obtenida en la anamnesis y por la apariencia **clínica**, pero debe ser confirmado por la observación microscópica de *Candida* en muestras orales y por su aislamiento en cultivo. (Quindós y Pontón, 1996). En sí el dato diagnóstico específico es la demostración histopatológica de los hongos penetrando en los estratos superficiales de la mucosa. (Bagán y cols., 1995)

El diagnóstico de laboratorio se basa en la demostración del hongo en muestras clínicas (frotis o preparación citológica), el cultivo y posterior identificación del microorganismo y en el diagnóstico serológico. (Pontón, 1992)

Las técnicas de cultivo usadas solas son de poco valor diagnóstico. La **muestra citológica** sin embargo sí lo es, ya que la muestra de un huésped asintomático normalmente no presenta un número significativo del organismo (micelios o hifas). La **preparación citológica** se obtiene usando un separador lingual mojado para tomar una muestra de las células superficiales de la superficie de la lesión.

Para determinar la infección por *Candida*, se debe detectar la presencia de pseudohifas o hifas más que blastoesporas, lo que no sería patognomónico de infección pero sí muy sugestivo.

Para delinear mejor las hifas de los hongos, las muestras pueden ser preparadas con 10% de hidróxido de potasio (KOH) o colorearse, bien sea, con ácido schiff periódico (PAS), Gram, Giemsa, azul de metileno ó metenamina-plata. También se emplean las tinciones de Papanicolaou y la hematoxilina y eosina. (Bagán y cols., 1995)

La técnica para la muestra consiste en el raspado de la mucosa con una espátula delgada o con un depresor lingual, la extensión del material muy cuidadosamente sobre una lámina para microscopio y su fijación con calor ó con un fijador citológico.

Es un método fácil de realizar pero poco sensible, al precisar la existencia de un número significativo de levaduras para ser reconocido y poder ser valorado como positivo.(Bagán y cols., 1995)

Existen también medios que permiten identificar los aislamientos mediante reacciones enzimáticas, como el **Fongiscreen 4H®** que detecta *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. neoformans* en 4horas; el **Rapidec Albicans®** que detecta *C. albicans* en 2 horas o el **Auxacolor®** (Sanofi-Pasteur), que tienen la ventaja de ser mucho más rápidos que los métodos convencionales bioquímicos pero el inconveniente de ser más caros.(Quindós y Pontón, 1996; Pontón, 1996)

Idealmente, tanto el **cultivo** como la **citología** deberían ser usadas para diagnosticar la candidosis. El cultivo es un método diagnóstico más sensible para identificar el microorganismo pero menos específico, es decir no distinguirá entre el estado de portador (colonización) y el de infección. La citología mostrará las hifas, que normalmente caracterizan la infección, pero otros hongos (como el *Aspergillus*) también crecen como hifas, y pueden ser confundidos con la *C. albicans* por el patólogo (Allen, 1992). Así pues, los resultados negativos de los cultivos tienen más valor para excluir la infección candidósica que los resultados positivos para confirmarla (Fotos y cols., 1992). También debemos recordar que la queilitis angular puede ser también ocasionada por el *Estafilococcus aureus*. (Ficarra, 1993)

La Tabla 2.18 muestra las técnicas de muestreo adecuadas que son necesarias para confirmar hasta donde sea posible la presencia o ausencia de una variante clínica específica de candidosis oral. Aunque estas son las técnicas de muestreo tradicionales, otras como el cultivo cuantitativo de saliva no diluida y la técnica del enjuague oral podrían ser útiles en la valoración de las poblaciones de candidosis oral, cuando no hay focos visibles de infección. (Samaranayake, 1992)

TABLA 2.18.- PRUEBAS DE LABORATORIO EN LA CANDIDOSIS ORAL (Budtz-Jorgensen, 1990a)

	Cultivo	Frotis	Biopsia	Serología
Pseudomemb. Aguda	+	+	-	-
Eritematosa	+	+	-	-
Pseudomemb. Crónica	+	+	-	+
Hipreplásica	+	+	+	-
Est. Protética	+	+	-	-
Queilitis angular	+	+	-	-
C. Mucocutánea crónica	+	+	+	+

+ : Útil +/-: Puede ser útil. - : No apropiada.

En lo que se refiere a los cultivos salivares existen varias técnicas para tomar las muestras para relizarlos. Así Arendorf y Walker introdujeron la **técnica de los cultivos grabados ("imprint cultures")** donde se aplican almohadillas cuadradas con gel en varias superficies mucosas y las huellas de las almohadillas son posteriormente cultivadas en medio Sabouraud para el crecimiento de especies micóticas. Estos investigadores suponían que esta técnica podía ser usada para distinguir entre el estado de portador y la candidosis oral franca. Así, contajes de colonias por encima de 30 UFC/cm² en los dentados y 49 UFC/cm² en portadores de prótesis sugiere una infección candidósica de acuerdo con estos investigadores.

Otro método que tiene sensibilidad igual al método de grabado es la **técnica del enjuague oral concentrado** descrita por Samaranayake y cols.(1986A). Consiste en que el paciente se enjuague la cavidad oral con 10 ml. de fosfato tamponado salino durante 1 min. recogiendo y concentrando la muestra expulsada en un frasquito estéril, y cuantificando los hongos por ml. por la técnica de **Miles y Misra** o la de **plataforma espiral**.

El **cultivo** se ha de realizar en placas de agar de Sabouraud con cloranfenicol o gentamicina, que favorecen el crecimiento de los hongos. Hay otros medios de cultivo que permiten hacer una identificación presuntiva rápida (18 a 48 horas) del aislamiento según el color que presentan las colonias aisladas en el medio de cultivo y que pueden ser de gran utilidad en aquellos laboratorios microbiológicos con poca experiencia micológica.

El más útil de los medios populares para el aislamiento de especies *Candida* es el **agar peptoglucosa** (dextrosa) o el **peptosa-maltosa** descrito por Sabouraud y desde entonces conocido por su nombre. El agar de Sabouraud tiene un pH menor que 6 y además suprime muchas bacterias orales comensales. El crecimiento bacteriano se puede suprimir además por adicción de antibióticos tales como cloranfenicol, penicilina, estreptomycin y ciprofloxacina.

El análisis cuantitativo del número de unidades formadoras de colonias a partir de la saliva nos puede permitir diferenciar los portadores asintomáticos de los infectados.

Así Epstein y cols. (1980) demostraron que se podía distinguir entre portadores y pacientes con *Candida* oral (con un 95% de límite de confianza) basándose en cultivos cuantitativos de saliva. Los pacientes con candidosis clínica presentaban mas de 400 Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de *Candida* por ml de saliva. Aunque tales límites para las UFC entre salud y enfermedad pueden servir sólo como un indicador clínico útil, incluso otros estudios con mayor número de individuos, garantizan la validez y recomiendan estos hallazgos. (Samaranayake, 1992)

2.2.6.-TRATAMIENTO

El tratamiento de la candidosis oral debe empezar en todos los caso con la corrección de los factores facilitadores o de las enfermedades subyacentes.

Se debe controlar la diabetes o la ferropenia, y en caso de sufrir xerostomía paliarla con la utilización de salivas artificiales.

Existen tres grandes grupos de agentes antifúngicos: los polienos, los azoles junto con un grupo heterogéneo de fármacos con propiedades antifúngicas que se usan en asociación con los anteriores como la 5-fluorocitosina y los desinfectantes (clorhexidina) y violeta de genciana.(Tabla 2.19)

La **nistatina** es el antifúngico poliénico más útil en el tratamiento inicial de las candidosis orales habituales. Es un antimicótico tópico producido por el *Streptomyces noursei*.

No es absorbido por el tracto gastrointestinal, por lo que sus efectos secundarios se deben a la irritación que puede producir en el tubo digestivo: náuseas, diarrea y malestar intestinal.(Hay, 1988)

Los adultos deben enjuagarse la boca con 5-10 ml. de solución oral tres veces al día durante 10-15 días o utilizar 1-2 grageas 500.000 unidades cada una, también tres veces al día mantenidas en boca, sin masticarlas, hasta su total disolución (Bascones y Manso, 1994)

La **anfotericina B** (AMB) es un macrólido poliénico que constituye la base del tratamiento de las micosis sistémicas. Es producida por el *Streptomyces nodus* y a dosis bajas es fungiestático y a dosis altas fungicida.(Bodey, 1992). Es muy efectiva en la CO asociada con *C. glabrata*, que no responde al fluconazol. (Greenspan, 1994)

La anfotericina B parenteral produce efectos secundarios frecuentemente, algunos de los cuales son potencialmente peligrosos, por lo que sólo se usa en pacientes hospitalizados con infecciones progresivas y fatales por hongos. Es nefrotóxico y su toxicidad aumenta con tratamientos de ciclosporina y/o aminoglucósidos.(Bodey, 1992; Hay, 1988)

En el caso de intolerancia a la nistatina o falta de respuesta clínica a dicho medicamento puede utilizarse **miconazol gel oral** que a pesar de que fue el primer derivado azólico empleado en el tratamiento de micosis sistémicas ha sido actualmente relegado a tratamientos tópicos en infecciones mucocutáneas por *Candida* u otros hongos, debido a su importante toxicidad. (Bodey, 1992) El **miconazol** y el **ketoconazol** tienen el potencial de interacción con drogas, incluyendo hipoglucemiantes, anticoagulantes y fenitoína (Medoff y Kobayaski, 1980). El **clotrimazol** no debe usarse sin una confirmación diagnóstica de enfermedad mediante una muestra de hidróxido de potasio (KOH) y un cultivo.

Dentro de este grupo de *derivados azólicos* existen dos subgrupos : los imidazoles y los triazoles (Tabla 2.19).

El **ketoconazol** fue el primero realmente, un antifúngico del *grupo imidazol*, activo oralmente, introducido en 1979, que cuando es administrado proporciona niveles tisulares y sanguíneos útiles terapéuticamente. Esta droga ha mejorado sustancialmente las propuestas de tratamiento de las candidosis recalcitrantes tales como la candidosis crónica mucocutánea y las infecciones candidósicas en pacientes inmunocomprometidos. El ketoconazol oral es normalmente administrado en dosis de 200-400 mg diariamente, y se recomienda normalmente que la droga sea tomada con comida, ya que el ácido gástrico es esencial para su disolución y absorción. El tratamiento con ketoconazol está asociado con efectos colaterales tales como náuseas, prurito y hepatitis y de estos, el último es el más importante. Debido a la relativamente alta frecuencia de alteraciones transitorias en la función corporal (normalmente elevación de las transaminasas en suero) es esencial monitorizar la función corporal regularmente en todos los pacientes bajo tratamiento con ketoconazol durante unos pocos días. (Samaranayake, 1989^a; Delgado y Aguirre, 1997). Así pues, debe usarse con precaución en pacientes con problemas hepáticos. (Bodey, 1992)

TABLA 2.19.-CLASIFICACION DE AGENTES ANTIFUNGICOS (POLIENOS Y AZOLES) Y DESINFECTANTES

Tipo	Efectos secundarios	Dosis recomendada
POLIENOS		
• Nistatina	No se absorbe por tracto gastrointestinal	5 cc. (100.000 u/cc) 10 – 15 días.
• Anfotericina B	Reacción aguda (fiebre, rigidez, hipertensión, taquicardia) 1 ^{as} horas	Administración hospitalaria 4 – 12 semanas.
AZOLES		
IMIDAZOLES		
-Clotrimazol	Cuidado con pacientes con afecciones hepáticas. Propiedades antiestafilocócicas (Queilitis angular)	10 mg, 10 – 14 días crema al 1% local.
- Miconazol	- En barniz sirve para tratamiento estomatitis protética. También propiedades antiestafilocócicas.	10ml gel oral 250mg cada 6h 10-14 días(mantener 2 días más)
- Ketoconazol	Efectos secundarios: náuseas, vómitos, efectos hepatotóxicos. Interacciones medicamentosas (citocromo P450)	200-400mg/día durante 7-15 días
TRIAZOLES		
- Fluconazol	Excelente absorción.Menos tóxico que anfotericinaB y ketoconazol.	50-100 mg/día durante 15 días 150 mg en una semana.
- Itraconazol	Interacciones con antihistamínicos.No es hepatotóxico. Toxicidad casi nula	200 mg/día durante 7-15 días en pacientes SIDA y 100 mg /día en normales.
- voriconazol	En estudio	
- DO870	En estudio	
DESINFECTANTES		
-Clorhexidina.al 2%	Dispeusia temporal, coloración extrínseca dentaria	2 veces /día 15 d.
-Hipoclorito al 10%. y - Cloruro de benzalconio	Para desinfectar prótesis removibles.	
OTROS		
- Griseofulvina		
- Flucitosina o 5-fluorocitosina	Mecanismo de acción desconocido.	
- Clioquinol. - violeta de genciana.	Posible potencial carcinogénico.	

En oposición al ketoconazol, el fluconazol y el itraconazol son *antifúngicos bis-triazoles* introducidos muy recientemente con diferentes propiedades farmacocinéticas (Lewis y cols., 1991). Son hidrosolubles, su unión a proteínas es mínima y, son principalmente excretados por el riñón sin presentar la toxicidad del ketoconazol. (Allen, 1992)

Hoy día, el ketoconazol se encuentra superado por el **itraconazol** y, sobre todo, por el **fluconazol**, ambos a la dosis de 100 mg/día en dosis única durante 7-15 días. (Bascones y Manso, 1994)

Se puede administrar por vía oral y como solución intravenosa teniendo en ambos casos utilidad sistémica. Se excreta fundamentalmente a través del riñón y como efectos secundarios están las náuseas, vómitos, dolor abdominal, erupción cutánea. Las dosis de 50 mg, 100 mg, 150 mg/día como dosis única se han mostrado eficaces en diferentes estudios. También se ha visto que los pacientes que toman fluconazol (100mg/d) tardan más tiempo en sufrir una recaída que aquellos que toman clotrimazol.

La candidosis oral responde habitualmente bien al tratamiento farmacológico. La mayoría de signos y síntomas mejoran a los pocos días de tratamiento y la curación completa se consigue normalmente entre los 10 a 14 días. (Nguyen y Lalonde, 1995)

2.3.-Infecciones por *Candida* en pacientes infectados por el VIH.

2.3.1.- INFECCIONES DE LAS MUCOSAS POR *CANDIDA*.

La aparición de infecciones por *Candida* en pacientes infectados por el VIH es debido al deterioro que el virus provoca en la inmunidad celular. Cuando se afecta la mucosa vaginal puede aparecer la **candidosis vulvovaginal** que afecta en un alto porcentaje a mujeres infectadas por el VIH y en muchos casos de forma crónica y resistente al tratamiento habitual.(Imam y cols., 1990). Suele aparecer en estadios iniciales de la infección con recuentos de CD4 altos y precediendo de forma habitual a la candidosis oral pseudomembranosa. (Rhoads y cols., 1987)

La **candidosis esofágica** es considerada como criterio clínico indicativo de SIDA desde las primeras clasificaciones (CDC, 1985) y aparece en un 10-20% de los pacientes infectados por el VIH con cifras de $CD4 < 50/mm^3$ (Imam y cols., 1990). En España el porcentaje de aparición se sitúa en torno al 13,6 % (Centro Nacional de Epidemiología, 1998), siendo la cuarta enfermedad indicativa de SIDA más prevalente. Suele ser muy frecuente su asociación a candidosis oral. (Pinilla y cols., 1992 ; Tavitian y cols., 1986)

La **candidosis oral** es la manifestación clínica más frecuente que el SIDA produce en la cavidad oral (Silverman y cols., 1986). Desde el inicio de la epidemia del SIDA la CO fue reconocida como un signo importante del proceso infeccioso y su progresión. Precisamente los primeros pacientes documentados con SIDA tenían candidosis oral y candidosis orales no justificadas aparecían prominentemente en individuos que a la larga desarrollaban SIDA (Gottlieb y cols., 1981; Samaranayake, 1992; Campo y Bascones, 1996; Felix y Wray, 1993; Laskaris y cols., 1992)

2.3.2.- CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS LESIONES ORALES POR *CANDIDA*

Hasta hace poco se ha manejado la clasificación de lesiones orales que propuso Greenspan y cols. en 1986 y que establecía cuatro variantes clínicas de candidosis oral en pacientes infectados por el VIH: candidosis eritematosa, c. pseudomembranosa, c. hiperplásica y queilitis angular. (Greenspan y cols., 1986)

En la clasificación de lesiones orales asociadas a la infección por el VIH que se consensuó en el Instituto de Problemas Orales en relación con la infección por VIH de la CEE y el Centro de Colaboración en Manifestaciones Orales del VIH de la OMS (“EEC-Clearinghouse on Oral Problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus”) de 1992, se decidió eliminar la candidosis hiperplásica del grupo de “Lesiones orales fuertemente asociadas a infección por VIH”, por la dificultad existente para definirla en estos pacientes (EEC-WHO, 1993) aunque muchos autores refieren todavía su aparición. La queilitis angular aunque tampoco aparece en esta clasificación como una lesión oral asociada específicamente, si se reconoce la posibilidad de ser observada en estos pacientes. (EEC-WHO, 1993)

2.3.2.1.-VARIANTE PSEUDOMEMBRANOSA.

Según Ficarra y cols. es esta forma la más frecuentemente observada en enfermos con inmunodepresión avanzada (Ficarra, 1993). Otros autores observan que es la variante clínica más común en individuos VIH positivos (Scully, 1990 y 1992; Van der Waal y cols., 1991; Gillespie y Mariño, 1993), tanto en hombres como mujeres (Shiboski y cols., 1994), con independencia del estadio clínico (Laskaris y cols., 1992). Aparece como criterio clínico indicador de inmunosupresión de la categoría B de la clasificación del CDC de Atlanta de 1993. (CDC, 1992B)

La *c. pseudomembranosa* clásicamente se presenta como placas o nódulos blandos, crémosos y de aspecto blanco grisáceo, que están dispuestos sobre una superficie mucosa discretamente enrojecida y que puede sangrar en el momento de levantar estas formaciones blanquecinas (EEC-WHO, 1993). Estas placas pseudomembranosas han sido frecuentemente descritas asemejándose a requesón o leche cuajada.

El proceso es generalmente agudo, pero en los pacientes infectados por VIH puede, si no se trata, persistir varios meses durante los cuales el curso de la infección parece ser más crónico que agudo. Las lesiones pseudomembranosas pueden asentarse en cualquier lugar de la mucosa oral, más frecuentemente en la lengua, paladar duro y blando, y mucosa bucal (Pindborg, 1989a, Greenspan, 1992). En un estudio de 106 pacientes con SIDA con esta condición, 48% y 42% de las lesiones fueron vistas en el dorso y superficie lateral de la lengua, respectivamente; el 20% en el paladar duro, 19% en el paladar blando y el 15% en la mucosa bucal. (Greenspan y cols., 1989)

2.3.2.2.-VARIANTE ERITEMATOSA.

La candidosis eritematosa (atrófica) es más común que la variante pseudomembranosa (McCarthy, 1991; Samaranayake, 1992; Moniaci y cols., 1990), y según algunos autores predomina en las fases más precoces de la infección por VIH (Scully y cols., 1991 y Ficarra, 1993); aunque no tan fácilmente reconocible como la forma pseudomembranosa (Allen, 1992). La forma eritematosa parece preceder a la variedad pseudomembranosa (Nielsen y cols., 1994; Pindborg y Nielsen, 1989B), y tendría unas proporciones similares de progresión a SIDA (Dodd y cols., 1991)

La forma eritematosa o atrófica de CO aparece clínicamente como una lesión roja. Se define como una formación enrojecida en la mucosa, en la que de vez en cuando aparecen pequeñas placas o zonas puntiformes blanquecinas. En ella la formación eritematosa destaca sobre la formación blanca. (Greenspan y cols., 1992B) Cuando la lesión se da en la lengua existe una depilación de la misma en el 100% de los casos. (Van der Wal y cols., 1991)

Las localizaciones más frecuentes son el paladar y el dorso de la lengua, con depilación asociada. En un estudio la lesión estaba presente en un 60% en el paladar duro, y en un 17% en el paladar blando, y en el dorso de la lengua en un 57% de 66 pacientes con c. eritematosa (Greenspan y cols., 1989); y en otro estudio el 49% de 105 pacientes tenían esta lesión sobre el paladar duro, 42% en paladar blando, y un 12% en la mucosa bucal. (Cahn y cols., 1989)

Una lesión "en beso" puede ser vista en la porción de paladar que contacta con la lesión de la lengua. Tales lesiones son normalmente asintomáticas y son encontradas durante examen de rutina. (Allen, 1992)

Tanto la forma eritematosa como la pseudomembranosa son crónicas y con tendencia a recidivar. (Samaranayake, 1992)

2.3.2.3.-FORMA HIPERPLÁSICA: (LEUCOPLASIA CANDIDÓSICA).

La forma hiperplásica de la candidosis en pacientes infectados por VIH se observa más frecuentemente de forma bilateral en la mucosa bucal anterior (Allen, 1992) y de forma menos frecuente en el área retrocomisural, lo que es una localización clásica de presentación en personas VIH-negativas. Tienen gran tendencia a la cronificación.

Se muestra como una lesión blanca en forma de placas adheridas firmemente a la mucosa o incluso de nódulos exofíticos blanquecinos no descamables; todo ello en una zona que se alterna con áreas eritematosas. (Pindborg, 1989A ; Scully, 1991)

Las lesiones se han relacionado con el tabaco (Greenspan y cols., 1986). Esta forma y la queilitis angular constituyen aproximadamente el 10% de las candidosis orales vistas en la infección por VIH. La variante hiperplásica crónica de candidosis en pacientes VIH positivos o con SIDA debe ser claramente distinguida de las lesiones de leucoplasia vellosa (Samaranayake, 1989(b)). En realidad, en el examen histopatológico las hifas candidósicas se pueden demostrar dentro del epitelio superficial de las lesiones de leucoplasia vellosa; y especies *Candida* se pueden recuperar de su superficie.

2.3.2.4.-QUEILITIS ANGULAR ASOCIADA A *CANDIDA*.

Es una enfermedad de etiología multifactorial, y puede tener origen infeccioso o no infeccioso. El SIDA y la infección por VIH serán añadidas a la lista de factores causales de la queilitis angular, porque los datos acumulados de un número de estudios extranjeros indican que uno de cada 10 pacientes con infección por VIH pueden tener queilitis angular (Schulten y cols., 1989; Porter y cols., 1989). En nuestro país según Aguirre y cols.(1997) la queilitis angular

aparece en un 14,4% de los pacientes infectados por el VIH (Aguirre y cols., 1997). Las cifras más altas en nuestro medio fueron de un 36,5%. (Ceballos y cols., 1996B)

Así cuando se da en no portadores de prótesis, y particularmente si es en un grupo de alto riesgo, joven o si es recidivante al tratamiento, ahora sugiere una alta sospecha de infección por VIH u otros defectos inmunes. (Scully y cols., 1990)

Se corresponde al cuadro clínico de fisuras o ulceraciones en la comisura de los labios, acompañándose de una zona eritematosa en la mucosa labial, mucosa de transición y piel. Estas lesiones tienen poca tendencia a formar costras y se mantienen durante tiempo con una gran tendencia a sangrar iniciando pequeñas rayas ulcerosas hacia la piel (Samaranayake, 1992). Suelen producir molestias, quemazón e incluso dolor (Ohman y cols., 1985) y sangrado al abrir la boca (Ficarra, 1993). La queilitis angular está casi siempre asociada a candidosis intraoral.

Estas lesiones se podrían confundir y asociarlas a una deficiencia vitamínica. La evaluación cuidadosa de estos pacientes puede revelar otras localizaciones de infección candidótica en la mucosa oral. Aunque la infección es generalmente causada por especies *Candida* y/o *Staphylococcus aureus*, (MacFarlane y Helnarska, 1976) queda por determinar la extensión de la implicación de estos organismos en la queilitis angular inducida por VIH, en los que suele ser una lesión crónica. (Quindós y Pontón, 1996)

2.3.2.5.-ESTOMATITIS PROTÉTICA.

Esta lesión oral asociada a *Candida* se localiza en la zona de contacto entre la mucosa oral y la prótesis dental removible (parcial removible o completa). (Budtz-Jorgensen, 1990B)

Si estas lesiones se cronifican puede aparecer una lesión que se manifiesta característicamente en el paladar duro, aparecen como nódulos papilares eritematosos similares a aquellos observados en la papilomatosis inducida por prótesis. En dos estudios alemanes, esta variante se encontró en un 6% y 11% de 262 y 110 pacientes VIH positivos y con SIDA respectivamente (Reichart y cols., 1987; Langford y cols., 1988). En pacientes con recuentos $<50\text{CD4}/\text{mm}^3$ se han descrito casos de hiperplasia papilar del paladar asociada a infección candidótica. (Reichart y cols., 1994)

En un 18% de pacientes infectados por el VIH se pudieron observar lesiones compatibles con una glositis romboidal media. (Kolokotronis y cols., 1994)

2.3.3.-EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LESIONES POR *CANDIDA* EN LA CAVIDAD ORAL.

La frecuencia de aislamiento de *Candida* y los signos clínicos de CO se incrementan con el avance de la infección por VIH (Korting y cols., 1988). La Tabla 2.20 muestra la frecuencia de CO en adultos infectados con VIH. En 13 investigaciones revisadas, de un total de 3735 adultos, la prevalencia varía desde 17-81%, pero la mayoría de los informes citan frecuencias mayores que el 40% (8 estudios). La frecuencia media de CO ponderada de acuerdo al número de sujetos en cada estudio (media aritmética ponderada) es 45,2%, mientras que los valores de la media aritmética simple y la mediana son 43,7% y 42,2%, respectivamente, indicando que en general uno de cada dos ó uno de cada tres individuos con infección por VIH puede desarrollar CO.

TABLA 2.20.- PREVALENCIA DE CO EN ADULTOS CON INFECCIÓN POR VIH-1.

AUTOR	FUENTE	N	CO %
SHIBOSKI,1994	MUJERES VIH+	176	18
LAMSTER,1994	ADVP	79	43
	HOMOSEXUALES	81	17,3
CAMPO, 1996	ADVP/OTROS	48	41,6
BEGG, 1996	HOMOSEXUALES	164	36,4
	ADVP		
CEBALLOS,1996	MAYORÍA ADVP	396	65,7
ALAPONT, 1996	ADVP/HOMOSEXUALES	159	42,8
KOLOKOTRONIS, 1994	SEROPOSITIVOS	43	18,6
BRADY,1996	MUJERES VIH+	25	44
ARENDORF,1997	SEROPOSITIVOS	385	34,6
ANIL,1997	SEROPOSITIVOS	96	81
SCHMIDT-WESTHAUSEN, 1997	MUJERES VIH+	70	31
NITTAYAGANANTA, 1997	SEROPOSITIVOS	124	66
CASARIEGO Z,1998	SEROPOSITIVOS	1889	46
TOTAL ESTUDIOS	13	3735	43,7

A pesar de la amplia frecuencia de variación en la enfermedad, los datos de Tabla 2.20 ilustran la alta prevalencia de CO en pacientes con infección por VIH.

Esta variación tan grande en los porcentajes de aparición de CO puede ser debido a que: 1) la selección de pacientes en algunos estudios no se especifica, 2) los parámetros clínicos utilizados en el diagnóstico pueden haber sido diferentes de un estudio a otro, 3) el método de muestreo microbiológico puede jugar un papel crítico en la toma de una decisión diagnóstica, 4) poblaciones con diferentes prácticas de riesgo, comportamientos sociales y condiciones higiénicas y/o económicas.

Los datos recientes concernientes a la prevalencia de estas variantes clínicas son mostrados en la Tabla 2.21. De ellas se recoge que: 1) la candidosis eritematosa es igual o incluso más frecuente que la variedad pseudomembranosa, 2) un quinto o un cuarto de los pacientes parecen presentar estas variantes, y 3) la queilitis angular y la candidosis hiperplásica son las variantes menos comunes. (Kolokotronis y cols., 1994; Ramírez-Amador y cols., 1996; Tsang y cols., 1995; Reichart y cols., 1995)

TABLA 2.21.-TASAS DE PREVALENCIA DE LAS VARIANTES CLÍNICAS DE CO EN POBLACIONES DIFERENTES CON INFECCIÓN POR VIH.

AUTORES	N	CO %	CPS *	CE *	CHP *	QA *
REICHART	110	35	40	37	37	13
FICARRA	217	57	13	31	ND	ND
LANGFORD	260	ND	32	15	20	ND
MAGARUKA	100	62	31	30	2	ND
CASARIEGO	105	64	8,5	96	3,8	20
WANZALA	269	12	2,8	77,1	8,5	11,4
WRAY	121	52	39,6	73	ND	12,7
MC CARTHY	71	34	33,3	58,3	0	12,5
LASKARIS	116	61	49	25	6	17
MONIACI	737	23,7	29,7	48	8,5	13,8

* : porcentaje de aquellas con candidosis oral (CO).

CPS: c. pseudoembranosa.

CE: c.eritematosa

CHP c. hiperplásica

QA: queilitis angular

ND : Datos no disponibles

En España los datos, utilizando la estomatitis protética (EP) como nueva variante clínica incluida en la clasificación de la CO en pacientes VIH positivos, mantienen que las variantes más frecuentes serían la c. eritematosa y la c. pseudomembranosa :

TABLA 2.22.-FORMAS CLÍNICAS DE CANDIDOSIS ORAL EN VIH+ EN ESPAÑA.

Autor	n	CE	CPS	QA	EP
Ceballos y cols.. (1996 A)	396	24,2%	37,8%	22,7%	-
Alapont y cols. (1996)	158	30,25	15,7%	10,7%	-
Ceballos y cols. (1996B)	126	10,3%	38,1%	36,5%	1,5%
Ceballos A. Y cols. (1998)	510	20,5%	30%	22,3%	2,3%
Campo J. y cols. (1998)	54	23,7%	23,7%	14,5%	0%

CPS: c. pseudomembranosa

CE: c. eritematosa

EP: estomatitis protética

QA:queilitis angular.

Otro aspecto a resaltar de la CO en la infección es la presentación en múltiples localizaciones orales. Este fenómeno no es frecuente en personas VIH negativas donde se denomina como **“candidosis oral multifocal crónica”** (Lewis y cols., 1991; Holmstrup y Besserman, 1983). Sin embargo, en la infección por VIH, la implicación de localizaciones orales múltiples parece ser común. Es importante destacar que este término es aplicado tanto para la presentación de una única variante clínica ó diferentes variantes clínicas en dos ó más localizaciones.

2.3.4.-FACTORES ASOCIADOS CON LA APARICION DE CANDIDOSIS ORAL EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.

Los factores salivales pueden ser importantes en el establecimiento y la persistencia de infecciones por *Candida*. En los pacientes VIH+ se ha descrito una forma de enfermedad que afecta a las glándulas salivales produciendo una disminución en el flujo salival y una xerostomía similar a la que presentan los pacientes con síndrome de Sjögren. (Schiodt, 1992A). Algunos autores piensan que la xerostomía es el mejor predictor de candidosis oral, incluso por delante del recuento de CD4. (McCarthy, 1992)

Los componentes no específicos salivares tales como la **transferrina** y la **lactoferrina** pueden también jugar un papel defensivo frente a la infección por *Candida*, y las deficiencias hematológicas pueden predisponer a algunos individuos.

La incidencia de *Candida* es mayor en los individuos inmunocomprometidos lo que sugiere que los factores inmunes son importantes, algo que parece más probable en la infección por VIH (McCarthy, 1992). Así pues, los niveles salivales de **calprotectina**, una enzima antimicrobiana que inhibe el crecimiento de *Candida* in vitro, están disminuidos en estos pacientes. (Müller y cols., 1993)

Wray y cols. intentaron en su estudio obtener información acerca de los mecanismos subyacentes inmunes en la susceptibilidad de la mucosa a la infección. En los pacientes con lesiones candidósicas orales los **niveles de Ig G** están aumentados, particularmente en saliva, mientras que los **niveles de Ig A** tienden a decrecer. Esto se puede considerar como un mecanismo primario, la Ig A puede caer en respuesta a la infección, o como parece más probable, podría ser secundario a un aumento de la Ig G. Estos cambios son más marcados en los sujetos VIH positivos (Wray y cols., 1990), en los que además se observa un aumento de la IgA1 y la IgA2 posiblemente relacionado con la cantidad de *Candida* presente en la cavidad oral de estos pacientes. (Coogan y cols., 1994)

Las alteraciones cualitativas como, por ejemplo, el aumento en las concentraciones de cloro, lisozima, peroxidasa, etc. y una disminución del flujo salival de estos pacientes que podría facilitar la aparición de la candidosis oral. (Pollock, 1992)

También, es muy frecuente el empleo de antibióticos que puede provocar alteraciones en el equilibrio entre la microbiota de la cavidad oral favoreciendo el crecimiento de *Candida*. (Odds, 1979)

La **infección sistémica candidósica** es poco frecuente o inusual en los pacientes VIH positivos y es mucho menos común que en otros grupos de pacientes inmunodeprimidos y su presencia siempre debe hacer sospechar factores añadidos (drogadicción por vía intravenosa, neutropenia, catéteres intravenosos, antibioterapia prolongada) sobre todo si existe candidemia (Fortún, 1995). En realidad, las evidencias de los modelos con animales de candidosis sistémicas indican que la inmunidad humoral es más importante en la prevención de las infecciones sistémicas que los mecanismos celulares. Así por ejemplo, los ratones son resistentes a la inoculación intravenosa de *C. albicans*, ya que, el suero hiperinmune les confiere protección contra la infección sistémica, mientras que la transferencia de linfocitos inmunes, no lo hace.

Así, la candidosis sistémica no parece ser un problema en la infección por VIH posiblemente debido al crecimiento de anticuerpos candidósicos por la activación policlonal de las células B. (Wray y cols., 1990)

En pacientes con infección por VIH, la deplección de linfocitos CD4 probablemente facilita el desarrollo de la candidosis, pero el exacto mecanismo patogénico no está completamente aclarado (McCarthy y cols., 1991). Cantorna (1991), no pudo demostrar el papel o importancia que desempeñaría la IL-2 y la IFN- γ en la inmunidad celular a la candidosis mucocutánea. (Cantorna y cols., 1991)

Los pacientes con menos de 300 CD4/mm³ tienen candidosis oral de forma más frecuente (McCarthy, 1992) tanto en hombres como mujeres (Iman y cols., 1990). En otro estudio se observó que la media de linfocitos CD4 en los pacientes con CO fue de 319 CD4/mm³ frente a 502 CD4/mm³ en los pacientes sin lesión clínica (Lifson y cols., 1991). También se comprobó que los pacientes que estaban con < 200 CD4/mm³ tenían un riesgo de padecer CO mucho mayor que aquellos con más de 400 CD4/mm³. (Barr y cols., 1992)

Aunque la candidosis esofágica es una de las infecciones oportunistas incluidas como criterio de diagnóstico definitivo para SIDA la candidosis oral, no está entre estos criterios. Sin embargo, la CO en muchos pacientes aparece como marcador o guía de la evolución de la infección en pacientes con prácticas de riesgo (Klein, 1984). Este autor comprobó una evolución más rápida a SIDA en aquellos pacientes con CO y que además tenían un cociente CD4/CD8 menor de 0,5. (Klein, 1984)

Estas lesiones pues pueden ser indicadoras de un desarrollo futuro a SIDA (McCarthy y cols., 1991; Chandrasekar y Molinari, 1985; Murray y cols., 1985), o marcadores para la candidosis esofágica en pacientes con SIDA (Tavitian y cols., 1986). En el estudio de Lifson (1994) en el que siguieron a un grupo de hombres homosexuales y bisexuales infectados por el VIH desde su seroconversión vieron que un 4% desarrollaron CO al año siguiente, un 14% en los 2 años siguientes y un 26% en los siguientes 5 años. (Lifson y cols., 1994)

Según Dodd y Greenspan, (1991) la candidosis pseudomembranosa y la eritematosa son predictivas de desarrollo de SIDA en pacientes infectados por el VIH con independencia del número de CD4 por milímetro cúbico. Así pues, se considera a la c. eritematosa como un indicador pronóstico tan importante como la c. pseudomembranosa. Como la forma eritematosa es más difícil de reconocer y, por tanto, pasa a veces sin diagnosticar, se debe

hacer todo lo posible para enseñar a los clínicos no especialistas en patología oral y que tratan pacientes infectados por el VIH, a diagnosticar y tratar esta lesión.(Greenspan, 1991)

Desde 1993, el Grupo Internacional para la Clasificación de las Lesiones Orales asociadas a la Infección por el VIH, reconoce a las formas eritematosa y pseudomembranosa de candidosis oral (EEC-WHO, 1993), mientras que la clasificación de los CDC de Atlanta sólo incluye la forma pseudomembranosa. (CDC, 1992B)

Algunos autores incluso han demostrado que la c. eritematosa es más prevalente en los pacientes infectados por el VIH y que podría aparecer en etapas más precoces de la infección, es decir asociada a recuentos de linfocitos CD4 $>200/\text{mm}^3$ (Nielsen y cols., 1994), asociando la forma pseudomembranosa a un peor pronóstico en cuanto al desarrollo de SIDA. Dos estudios transversales encontraron que la forma pseudomembranosa era más común en pacientes con SIDA y la c. eritematosa era más frecuente en los pacientes seropositivos pero sin estar en criterios de SIDA. (Schulten y cols., 1989; Laskaris y cols., 1992)

La CO y la leucoplasia vellosa oral (LVO) ocurren de forma frecuente en los pacientes infectados por el VIH y relativamente cercanas a la seroconversión. Se consideran pues como procesos previos al desarrollo de SIDA. Así los individuos que presentaban CO y LVO progresan más rápidamente a SIDA que los sujetos sin lesiones orales u otras manifestaciones relacionadas al VIH. (Ramírez-Amador y cols., 1996; Katz y cols., 1992; Maden y cols., 1994)

Así pues, el factor más importante para la aparición de candidosis oral en estos pacientes sería el grado de inmunosupresión determinado por el recuento de linfocitos CD4 por microlitro de sangre periférica (Barr y cols., 1992; Mc Carthy, 1992). También hay autores que lo han relacionado con la ausencia del anticuerpo anti-p24 en el suero (Kolokotronis y cols., 1994), con una disminución en la respuesta de los linfocitos a factores que estimulan la mitosis (Nielsen y cols., 1994). La c. eritematosa parece ser además un marcador de carga viral alta (10.000cop ARN/ml de sangre periférica).(Greenspan, 1998)

Plettenberg y cols. (1989) señalaron que existe una correlación positiva entre el grado de inmunosupresión (recuento de linfocitos CD4), la aparición de CO y desarrollo de SIDA.

Sin embargo, no está aclarado si el grado de colonización (número de colonias) de la mucosa oral en VIH positivos, puede influir en la aparición de manifestaciones clínicas.(Plettenberg y cols., 1989). La colonización oral por *Candida* era más prevalente entre los homosexuales VIH positivos que en las personas sin esta infección (Torsander y cols., 1987), sin encontrar una correlación entre este aumento en la colonización oral por *Candida* con el recuento de CD4 en sangre periférica. Dos estudios han descrito una posible correlación entre la frecuencia de presencia de *C. albicans* oral y el número de células T supresoras en un grupo de homosexuales blancos y en población africana (Melbye y cols., 1985). Fetter y cols.(1993) observaron que la colonización oral por *Candida* estaba correlacionada con un recuento de linfocitos CD4 < 400/ml.

La colonización oral por *Candida* también se ha relacionado con un aumento de linfocitos CD8 y por tanto un descenso en el cociente CD4/CD8 en estos pacientes. (Melnick y cols., 1991; Klein, 1984), y no con el número de CD4. La CO también se ha relacionado con un aumento de linfocitos CD8 y por tanto un descenso en el cociente CD4/CD8 en estos pacientes. (Melnick y cols., 1991; Klein, 1984)

Aunque la *C. albicans* es la especie más aislada en estos pacientes la presencia de especies *no- albicans* se ha demostrado en un 22% de VIH+, asociado a recuentos bajos de CD4 y CD8 (McNeil, 1995). Las especies más frecuentemente aisladas son *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* (Hauman y cols., 1993), y en algunos casos también *Saccharomyces cerevisiae* y *C. tropicalis*. (Sangeorzan y cols., 1994)

2.3.5.- DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.

El diagnóstico se facilita, cuando se conoce el antecedente de riesgo al VIH del individuo de la historia médico-social; así por ejemplo la CO en los 90s será ciertamente cada vez más reconocida como un aspecto común de la infección por VIH, y actualmente, la CO en un adulto varón joven de mediana edad es altamente sugestivo de infección por VIH o algún otro defecto inmunológico. (Scully y cols., 1990)

Sin embargo, la infección por VIH es un diagnóstico que nunca debe dejarse a la ligera y debería establecerse sólo después de un estudio exhaustivo además de tests serológicos, ya que la confidencialidad es muy importante. El **diagnóstico clínico** se realiza por la exploración adecuada del área correspondiente, seguida de la citología sobre un porta objeto y el estudio adecuado, bien histopatológico o bien el cultivo en medios adecuados para hongos.

El **cultivo** de la lesión implica la transferencia del organismo de la superficie de la lesión a la superficie del agar con una torunda de algodón estéril.

Las colonias de *C. albicans* blanco cremosas, típicamente opacas, son observadas sobre la superficie del agar si la muestra es incubada a temperatura ambiente durante dos o tres días. (Allen, 1992)

Silverman y cols. (1996) estudiaron a 85 personas VIH+ y con candidosis oral y vieron que de las 55 personas que tenían $< 200 \text{ CD4/mm}^3$, 40 el 73% tenían unos recuentos de colonias (UCF) $> 500 \text{ UFC}$, siendo estadísticamente significativo.

TABLA 2.23.- CULTIVO DE ESPECIES *CANDIDA* Y FROTIS EPITELIAL DE LA CAVIDAD ORAL DE VIH-POSITIVOS Y CONTROLES SANOS. (Hauman y cols., 1993)

CANDIDA	VIH-SEROPOSITIVOS (n=28)	CONTROL (n=28)
Cultivo positivo	21 (75%)	19 (68%)
UFCs media*	815,4 (SD= 1696,7)	239,3 (SD= 654,4)
Frotis positivo.	11 (39%)	11 (39%)

* UFCs: unidades formadoras de colonias

2.3.5.1.-ESPECIES *CANDIDA* Y BIOTIPOS.

La *C. albicans* es indudablemente la especie *Candida* más común aislada intraoralmente tanto en VIH positivos como portadores sanos. (Franker y cols., 1990; Wray y cols., 1990)

Hauman y cols. encontraron que la *C. albicans* representaba el 95% de las especies aisladas del grupo de pacientes VIH-positivos y 76% del grupo de pacientes sanos, siendo el biotipo 1 el genotipo más prevalente obtenido en ambos grupos (Hauman y cols., 1993), siendo el biotipo 6 el segundo más frecuente.

Además de la presencia de diferentes especies de *Candida* intraoralmente, podría ser que diferentes biotipos de *C. albicans* existiesen en la cavidad oral de aquellos infectados por VIH.

El serotipo A es el que predomina de forma casi absoluta en los aislamientos clínicos europeos; sin embargo, el serotipo B se observa con mayor frecuencia en aislamientos americanos y africanos. La aparición de la infección por el VIH ha cambiado la prevalencia de los serotipos en estos pacientes, con un incremento del serotipo B.

El serotipo A está considerado como el serotipo más virulento para la cavidad oral, con mayor capacidad de adhesión e invasión de células y superficies acrílicas, aunque este hecho es controvertido todavía.

En el estudio de Aguirre y cols. (1996) vieron que el serotipo A era predominante frente al serotipo B (86% de los aislamientos) aunque este último aparecía con más frecuencia que en personas VIH negativas.

El serotipo B se ha asociado con una mayor resistencia a los antifúngicos, principalmente a la 5-fluorocitosina (Quindós y cols., 1995) y al fluconazol (Brawner y Cutler, 1989) y Ketoconazol. (Barturen y cols., 1996)

También Brawner y Cutler (1989) han encontrado, usando una técnica de serotipado, que individuos inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con SIDA, tienen al menos dos veces más probabilidad de ser infectados por el serotipo B que por el serotipo A, en oposición a las individuos inmunocompetentes que tienen la misma probabilidad de llevar ambos serotipos. Sin embargo, la llegada de métodos más sofisticados de medir biotipos que usan las huellas dactilares ADN de los aislamientos de *Candida* ayudarían en la clarificación de la importancia de los biotipos en la patogenia de la CO asociada al VIH .

La diferencia con otros aislamientos de *Candida albicans* en estos pacientes VIH+ es tanto fenotípica como genotípica representan menos del 10% de los aislamientos. Se propone que es debido a una nueva especie de *Candida*; la *C. dublinensi*. (Sullivan y cols., 1995; Coleman y cols., 1997) que ya se ha aislado en diferentes medios y estudios de pacientes infectados por el VIH. También la *C.sake* es identificada de forma frecuente en estos pacientes pero actualmente no tiene una gran relevancia clínica. (Hoegl y cols., 1998)

2.3.6.-MANEJO DE LAS LESIONES POR *CANDIDA* EN PACIENTES VIH+ Y RESISTENCIA A ANTIFÚNGICOS.

El tratamiento de los episodios iniciales de candidosis orofaríngea en un paciente adulto infectado por el VIH es similar a la de otros pacientes sin infección por el VIH, observándose una alta tasa de reinfecciones y recurrencias.

Dentro de los polienos, están en estudio para el tratamiento de la CO en pacientes infectados por el VIH, un sistema de liberación controlada que contiene 200.000 unidades de nistatina, llamado MOTS- Nystatin y que ha demostrado ser más eficaz que las pastillas de nistatina (Greenspan y cols., 1994). Pero son los antifúngicos sistémicos los que más se han utilizado para el tratamiento de la CO relacionada con VIH y tres grupos de drogas, el **ketoconazol, fluconazol e itraconazol**, se usan para este propósito. (Samaranayake, 1992)

Los pacientes infectados por el VIH frecuentemente padecen aclorhidria por atrofia gástrica con lo cual se recomienda que tomen el fármaco acompañado de bebidas de refresco ácidas para aumentar la absorción tanto del ketoconazol como posiblemente del itraconazol.(Quindós y Pontón, 1996)

Un gran número de investigadores han comparado ahora la eficacia de estos antifúngicos en pacientes con candidosis oral inducida por VIH. Así, De Wit y cols. en un estudio doble ciego, prospectivo y randomizado concluyeron que el fluconazol (50 mg/d) era más efectivo que el ketoconazol (200 mg/d) en el tratamiento de la *Candida* oral en 37 pacientes con SIDA y CRS. La tasa de recaídas sin embargo, era alta tras el tratamiento con fluconazol así como con ketoconazol (De Wit y cols., 1989). Espósito y cols. comparó también estos dos fármacos y observó un mayor número de curaciones clínicas en los pacientes que emplearon fluconazol (Espósito y cols., 1989).Otros autores no encontraron diferencias significativas entre las tasas de curación clínica y microbiológica al comparar ambos fármacos. (Barchiesi y cols., 1992; Gritti y cols., 1989)

La pauta de 50 mg por día (dosis única) de fluconazol durante un período de 2-3 semanas puede ser adecuado para impedir o suprimir la CO en pacientes infectados por VIH. (Lewis y cols., 1991)

En el caso de candidosis esofágica los tratamientos serán de 21-28 días con dosis semejantes de 200 mg de itraconazol, y de 400 mg de ketoconazol.(Polo y cols., 1993)

El itraconazol en dosis de 200 mg/día es igual de efectivo que la misma dosis de ketoconazol y que el clotrimazol en pastillas de 10 mg, 5 veces diarias. Además los que lo toman tienen una respuesta al tratamiento más rápida y el tiempo que pasa hasta una recaída es mayor que en el caso del clotrimazol. En los pacientes con SIDA se han detectado niveles más bajos de este fármaco en suero que en los controles, lo que sugiere que en estos casos habría que emplear dosis más altas (Greenspan, 1994). Entre los medicamentos con los que puede interactuar se encuentran: antiácidos, antagonistas de los receptores H₂, fenitoina, rifampicina, ciclosporina, warfarina, etc. (Graybill y cols., 1998)

En la mayoría de pacientes infectados por el VIH que han sufrido una CO, la aparición de nuevos episodios es frecuente, y esta en torno al 60% en los tres meses siguientes a la suspensión del tratamiento antifúngico. El fracaso terapéutico se debe a múltiples causas entre las que destacan: la resistencia del hongo al antifúngico empleado, aparición de cepas o especies distintas, incumplimiento del tratamiento por parte del paciente o por posibles interacciones medicamentosas que provocan una disminución en la absorción del antifúngico (como la rifampicina con el fluconazol o itraconazol) o por la combinación de estos factores. (Quindós y Pontón, 1996)

La mejor estrategia para no sufrir una **resistencia al antifúngico** sería la prevención desde el principio. Pero desafortunadamente el mecanismo de desarrollo de las resistencias no está definido claramente. Algunos estudios sugieren que esta resistencia se explicaría por la presencia de aislamientos de *Candida* en estos pacientes, y otros sugieren que se debe a una sobreinfección con otra cepa (Heald y cols., 1996), o a una mutación de la *C. albicans* (Barchiesi y cols., 1996)

La incidencia de resistencias al fluconazol está en torno a 10% de los pacientes VIH-positivos seguidos en el Hospital del Instituto Pasteur así como en otros centros. (Dromer y cols., 1997). Este tipo de resistencia se sigue considerando un fenómeno raro dado la enorme cantidad de tratamientos o profilaxis con fluconazol que se realizan en todo el mundo.

Dromer y cols., (1997) observaron que las parejas infectadas por el VIH tienden a compartir clones indistinguibles genéticamente, lo que es altamente sugestivo de una transmisión entre los miembros de las 10 parejas de su estudio. Este fenómeno podría explicar en parte la patogenesis de la CO y las elevadas frecuencias de resistencias al fluconazol tanto *in vitro* como *in vivo*. (Dromer y cols., 1997)

Se conoce que la mayoría de las resistencias clínicas al fluconazol se asocian a pacientes en estados finales de la infección por el VIH (con recuentos de CD4 < 100 cel/mm³) que sufren una candidosis orofaríngea que ya ha sido tratada sin éxito o con cifras < 50 CD4/mm³. (Newman y cols., 1994)

TABLA 2.24.- TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *CANDIDA* EN EL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH. (Bartlett, 98)

A) Infección inicial.

- Tratamiento inicial.
 - Fluconazol 100 mg/día
 - Clotrimazol oral tabletas de 10 mg 5x/día
 - Nistatina 500.000 unidades, gárgaras 5x/día
- Tratamiento alternativo:
 - Amfotericina B suspensión oral 1-5 ml
 - Amfotericina B 0.3-0.5 mg/kg/día
 - Itraconazol 200 mg/día en tabletas o 100 mg/día en suspensión oral
- Comentario:
 - Se continúa tratamiento hasta que desaparecen totalmente los síntomas, normalmente 10-14 días.
 - El Fluconazol 100 mg/d y el Itraconazol 200 mg/d muestran resultados comparables con el Ketoconazol 400 mg/d y reduce los efectos secundarios
 - El tratamiento con AmB e Itraconazol se utilizan con pacientes que fracasan con el tratamiento oral, más frecuentemente con la administración crónica de azoles y especies de *Candida* resistentes a antifúngicos azólicos.
 - Algunos observan altas tasas de respuesta al Fluconazol, a pesar de la resistencia in vitro. Se pueden emplear dosis por encima de 800 mg/d. las alternativas serían la Amfotericina oral y el Itraconazol 200 mg.

A.1) Mantenimiento

- Tratamiento inicial:
 - Nistatina, Clotrimazol a dosis altas.
 - Fluconazol 100 mg/día o 200 mg, 3x/ semana
- Tratamiento alternativo:
 - Itraconazol 100mg (tabletas)/día o 100 mg en suspensión oral
 - Ketoconazol 200 mg/día
- Comentario:
 - La ventaja del Fluconazol en el tratamiento de mantenimiento es la prevención de infecciones por hongos: cryptococcosis, y esofagitis por *Candida* con recuentos CD4 <100/mm³
 - El Fluconazol es superior al Clotrimazol en la prevención de recaídas de aftas
 - La mayoría de las recidivas en los 3 meses siguientes a la administración del antifúngico, son debidas a que el tratamiento ha sido discontinuo.
 - Las desventajas del tratamiento continuado con Fluconazol son la aparición de especies *Candida* resistentes a los azoles, interacciones con otros medicamentos y el coste.
 - Los riesgos para que se produzcan infecciones por *Candida* resistentes a los azoles son la exposición prolongada al azol y el bajo recuento de linfocitos CD4.

A.2) Profilaxis

- Tratamiento inicial: No se recomienda
 - Tratamiento alternativo: No se recomienda
 - Comentario:
 - La eficacia del Fluconazol (200 mg/d) en pacientes con SIDA con cifras CD4 <100/mm³ esta demostrada.
-

Tumbarello y cols. (1997) vieron que el 43% de los pacientes de su estudio con candidosis oral tenían especies *Candida* resistentes al fluconazol. Observaron que el único factor de riesgo que independientemente influía en la aparición de *Candida spp*, resistentes al fluconazol fue el tratamiento previo con este antifúngico. Proponen pues considerar cuidadosamente cuando se inicia el tratamiento o la profilaxis de las candidosis orales leves en pacientes infectados por el VIH para evitar este problema. (Tumbarello y cols., 1997)

Así pues, parece que los investigadores coinciden en que el uso prolongado del tratamiento con fluconazol y un estado de inmunosupresión avanzada serían los principales factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la *Candida*.

Las alternativas en estos casos de recurrencias múltiples incluyen aumentar las dosis de fluconazol y/o itraconazol (de 200 mg a 400 mg por día), o ketoconazol (400 mg por día). La amfotericina B intravenosa se reserva para los casos de fracaso total de otros tratamientos por ser caro y con muchos efectos secundarios para el paciente. (Heald y cols., 1996, Martins y cols., 1997)

Ultimamente, están en estudio nuevos productos para estos casos, entre ellos la **Malaleuca** (aceite del árbol del té Australiano) ha demostrado ser eficaz en el alivio de los síntomas orales y del estado general en pacientes seropositivos con candidosis orofaríngea refractaria al tratamiento con fluconazol. (Jandourek y cols., 1998)

Las posibles soluciones a los fracasos terapéuticos deben buscarse en un empleo más racional de los antifúngicos existentes y la obtención de nuevos antifúngicos, fungicidas y/o fármacos que sean capaces de detener la deplección de linfocitos CD4 y mantener activos los mecanismos defensivos del paciente frente al hongo. (Quindós y Pontón, 1996)

3.-MATERIALES Y MÉTODOS

3.-MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.- Materiales

3.1.1.-DISEÑO DEL ESTUDIO Y OBTENCIÓN DE LA MUESTRA.

Para la realización de este proyecto se ha diseñado un estudio epidemiológico observacional transversal.

Los sujetos que hemos estudiado son pacientes con infección por el VIH, diagnosticados y seguidos en el Centro Sanitario Sandoval dependiente de la Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales de la Comunidad Autónoma de Madrid (C.A.M). Este Centro ha estado orientado desde su inauguración en 1928 de forma monográfica a la atención a pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) o en riesgo de padecerlas, incluyéndose la infección por el VIH desde su aparición en 1981. Entre sus peculiaridades asistenciales se encuentran la posibilidad de mantener el anonimato mediante un sistema de registro interno, su fácil accesibilidad a demanda, contar con consultas médicas de VIH, enfermería, ETS, Dermatología, Ginecología, Psicología, Unidad de Trabajo Social y servicio de Información Telefónico. Además es el único Centro no hospitalario de toda España que cuenta con un Laboratorio propio, completo incluyendo serologías, poblaciones linfocitarias, carga viral, microbiología, etc. Todo ello facilita notablemente el contacto con poblaciones de difícil captación remisas a acudir a la red asistencial normalizada.

De hecho en el año 1997 se atendieron a 2.735 personas por consultas realizadas por el VIH en primera visita y 5.305 consultas de seguimiento en pacientes infectados por el VIH. Los pacientes que finalmente eran diagnosticados de infección por VIH y los que acudían a seguimiento eran incluidos en el estudio de forma aleatoria y consecutiva en el período de recogida de datos que fue desde Junio de 1997 a Junio de 1998. Sólo fueron seleccionados aquellos pacientes que tras ser informados aceptaron voluntariamente participar en el estudio y que además cumplían los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión.

- Estar infectados por el VIH, comprobado por ELISA y Western Blot.
- Otorgar su consentimiento a participar en el estudio una vez informados.
- Acudir al Centro como nueva admisión y/o seguimiento.

Criterios de exclusión.

- Haber recibido tratamiento antimicótico o antibiótico en los 3 meses anteriores a la realización del estudio ó presentar tratamiento profiláctico con antifúngicos. Se excluyeron también los pacientes que recibían tratamientos profilácticos para la Tuberculosis y Neumonía ó tratamiento con antifúngicos previos en episodios anteriores en al menos 6 meses a la toma de la muestra.
- Presentar cualquier patología de base que pueda desencadenar una CO (xerostomía, cáncer, leucemias, alteraciones endocrinas, anemia, quimioterapia, radioterapia, corticoides sistémicos, trasplantes, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo).
- Incumplir el protocolo en alguno de sus puntos.
- Todo sujeto podrá ser excluido en cuanto él así lo requiera.

3.1.2.-DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

En base a todos estos datos la muestra definitiva quedó compuesta por un total de 156 pacientes infectados por el VIH diagnosticados en el Centro Sanitario Sandoval (CAM) por ELISA y confirmados por Western Blot.

De estos 156 pacientes estudiados 113 (72,4 %) eran varones y 43 (27,6 %) eran mujeres. La proporción hombre-mujer era de 2,6:1. La edad media de afectación de infección por VIH obtenida es de 33,8 años \pm 6,9 años (33,9 para los hombres y 33,4 para las mujeres) y el rango en el que se han comprendido las edades, de 23-64 años.

El 33,3% (52/156) de los pacientes se incluyeron en el mecanismo de transmisión UDI al ser Usuarios o exusuarios de Drogas Intravenosas (UDI), el 51,9% (81/156) eran Homosexuales, el 13,5% (21/156) eran heterosexuales y el 1,3% restante (2/156) estaban dentro del grupo factor desconocido.

De todos ellos el 37,8% (59/156) presentaban candidosis oral.

3.1.3.-TRABAJO DE CAMPO.

El paciente que acude como primera visita al Centro era evaluado en un primer momento por los médicos especialistas en infección por VIH que eran los que determinaban en base a su historia médica general si cumplían los criterios de selección necesarios para ser incluidos en el estudio. Posteriormente enviaban a este paciente al laboratorio donde el investigador principal le examinaba siguiendo un protocolo clínico-microbiológico diseñado previamente (Anexo II). El protocolo clínico constaba de una historia clínica y una exploración bucal. En la historia clínica se recogían en primer lugar los datos del sexo, edad, y la vía de transmisión asociadas a la infección por el VIH.

El examen físico incluía la exploración de toda la mucosa oral y un examen general. El tipo de lesión oral y su localización anatómica se anotaban sistemáticamente, tomándose fotografías de forma rutinaria con una cámara Yashica DentalEye. Esta exploración de la cavidad oral se realizaba bajo luz artificial y con espejos estándar desechables.

Para realizar el diagnóstico de las diferentes variantes clínicas de candidosis oral (CO) se utilizaron los criterios diagnósticos para lesiones orales en la infección por el VIH establecidos en el EEC-ClearingHouse de 1993:

- La **candidosis oral eritematosa** (CE) se definió como una lesión roja localizada más frecuentemente en paladar y dorso de lengua asociada a depapilación y que podía presentar un punteado blanquecino, no confluyente.
- La **candidosis oral pseudomembranosa** (CPS) se identificó en aquellos pacientes que presentaban en la cavidad oral grumos o placas blanquecinas o amarillentas,

algodonosas, confluentes y semiadheridas que se desprendían con facilidad dejando a la vista una superficie mucosa eritematosa.

- La **queilitis angular** (QA) se identificó ante la presencia de grietas y fisuras eritematosas en las comisuras bucales que se acompañaban de dolor, quemazón y/o escozor.
- La **estomatitis protética** (EP) se definió por la presencia de un área eritematosa en la zona de soporte de la prótesis removible (parcial o completa).

También se recogía el dato de la existencia o no de prótesis removibles y si recibió tratamiento antifúngico previo u otros fármacos antirretrovirales y/o metadona.

También se anotaba la presencia de hábitos tóxicos como el consumo de tabaco y alcohol. Posteriormente se anotaban los datos actuales (muestras recientes) del **estado inmunológico** del paciente en base al recuento/porcentaje de linfocitos T CD4+, de linfocitos T CD8+, el cociente CD4/CD8 y el estadio clínico según la Clasificación del CDC de Atlanta. El método de recuento de subpoblaciones linfocitarias era efectuado con un citómetro de flujo COULTER® (EPICS® PROFILE II ANALYZER) IZASA.

Ademas se recogía el resultado de la carga viral de estos pacientes mediante cuantificación del ARN viral en sangre periférica. La prueba de la carga viral empleada en el Centro es el QUANTIPLEX® HIV RNA 2.0 ASSAY (b DNA). Esta técnica consiste en un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos para la cuantificación del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en plasma humano. En el momento del estudio considera como valor indetectable del virus en sangre los casos en los que existen < 500 copias ARN/ml de sangre periférica analizada.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizaba la toma de muestras microbiológicas de la superficie del dorso lingual y palatina para realizar frotis sobre KOH (Hidróxido de potasio) y cultivos en agar Sabouraud. Además en aquellos pacientes con fisuraciones y grietas en las comisuras bucales también se realizaron sendas tomas de KOH y cultivo para probar una infección por *Candida*. Estas tomas eran realizadas por el técnico de laboratorio del Centro con la ayuda y supervisión del investigador principal.

El **diagnóstico** de candidosis oral (CO) estará basado pues en el aspecto clínico fundamentalmente, y será confirmado como ya hemos mencionado a través del examen de frotis citológicos tomados del dorso lingual y superficie palatina de cada sujeto incluido en el estudio y de las comisuras en aquellos pacientes con fisuraciones y grietas en estas zonas. Las muestras se procesaran con hidróxido de potasio (KOH), para demostrar la presencia de hifas de *Candida*. Aparte se realizaran cultivos en placas de agar Saboreaud, para cuantificar las UFC por ml. de saliva (unidades formadoras de colonias). Las levaduras fueron cuantificadas por el recuento de las unidades formadoras de colonias (UFC) por cada placa de cultivo usando la técnica del enjuague oral concentrado. Recuentos superiores a 500 UFC/ml. por placa se consideraron altos. (Silverman y cols., 1996)

La toma de la muestra para preparación citológica (frotis) implica raspar la mucosa con una torunda de algodón estéril de 150-2,2 mm ó con un depresor lingual, se extiende el material muy cuidadosamente sobre una lámina para microscopio y se fija el material con un 10% de hidróxido de potasio (KOH). Se realizará en cada paciente del estudio, tanto del dorso lingual como del paladar y en aquellas comisuras con fisuras y/o grietas.

La toma de muestra que se utilizará para realizar un cultivo en agar Sabouraud será la “**Técnica del enjuague oral concentrado**” descrita por Samaranayake y cols.(1986A).

Cada paciente se enjuagará la boca con 10 ml de una solución tampón de fosfato salino estéril durante un minuto (PBS 7,2). La saliva resultante se recogerá en frasquitos estériles y de cada uno se tomará una cantidad de 100 µl que se esparcirá sobre la placa de agar peptosa-maltosa de Sabouraud (ALBICANS AGAR® bioMérieux S.A.). Tras 48 horas de incubación a 37° C, se determinará el número de unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de solución con un contador de colonias. Además se empleará otra placa de agar para proceder a la identificación de *C. albicans* o *Candida spp*, en función del color de las colonias formadas.(ALBICANS ID AGAR® bioMérieux S.A.). En este caso la toma de la muestra se realizará de la zona con lesión, si esta es clara, y si no aparece lesión clínica se realizará del dorso lingual.

La composición de la placa de agar Sabouraud ALBICANS AGAR® empleada para cultivar la muestra del enjuague oral, era de:

- | | | |
|------------------|--------------|--------|
| - Agar Sabouraud | 45 g/l agua. | |
| - Gentamicina | 0,1 g/l. | pH=6,8 |
| - Cloranfenicol | 0,05 g/l. | |

La solución salina tampón empleada fue PBS=7,2 y las placas de identificación de *C. albicans* se llamaban ALBICANS ID AGAR®(bioMérieux SA 69280 Marcy-l'Etoile .France), cuya composición estaba formada por:

- | | |
|---------------------------|-------------|
| - Bio-thione: | 2 |
| - Extracto de levadura: | 6 g/l agua. |
| - Fosfato disódico: | 0,5 |
| - Fosfato potásico: | 0,5 |
| - Sustrato cromógeno: | 0,05 |
| - Tampón ADA: | 0,5 |
| - Sulfato de gentamicina: | 0,1 |
| - Cloranfenicol: | 0,05 |
| - Agar: | 14 |

Las colonias de color azul eran las producidas por *C. albicans* y las blancas, eran de otra especie distinta (*Candida spp.*) El investigador principal realizaba el recuento de las UFC/ml de cada placa de agar Sabouraud y la microbióloga del Centro emitía un informe con el resultado microbiológico que incluía el frotis sobre KOH y el cultivo en las diferentes localizaciones estudiadas.

3.1.4.- INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA.

La búsqueda bibliográfica sobre este tema de investigación se llevó a cabo utilizando la base de datos MEDLINE desde el año 1990 al 1999 y Current Contents para los años 1997, 1998 y 1999. Además se utilizó la búsqueda a través de INTERNET en aspectos generales y epidemiológicos de la infección por VIH para que fueran lo más actualizados posibles. También se utilizaron los artículos anteriores a esta fecha que pudieran complementar el tema. Se obtuvieron más de 500 citas de las que seleccionamos las más importantes.

3.2.-Métodos

3.2.1.-DEFINICIÓN Y CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE CANDIDOSIS ORAL:

Esta será la variable principal del estudio, junto con las cuatro variantes clínicas de la CO, que hemos codificado como CPS, CE,QA y EP. Las variables estadísticas se anotan en letra cursiva.

Así cada variable creada (*CO,CPS,CE, QA y EP*) se agrupó como binaria.

0.- Ausencia de lesión.

1.- Presencia de lesión.

También quisimos valorar aquellos pacientes que presentaban lesiones de CE y CPS de forma aislada y de simultanea y creamos las variable COD dividida en:

CE: cuando sólo aparecía CE asociada a cualquier variante clínica distinta de CPS

CPS: cuando sólo aparecía CPS (nunca asociada a CE)

AMBAS: cuando aparecían de forma simultánea las dos lesiones.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS y EPIDEMIOLÓGICAS.

- EDAD.

Se ha tomado la edad en el momento de la inclusión del paciente en el estudio. Se han establecido dos grandes grupos para categorizar esta variable.(McCarthy y cols., 1991):

1.- Menores de 35 años.

2.- Con 35 años o más.

- SEXO.

Es una variable codificada de forma dicotómica, varón/mujer.

- MECANISMOS O VÍAS DE TRANSMISIÓN.

Hemos agrupado los mecanismos de transmisión que en el Centro se desglosaban en nueve grupos distintos en sólo cuatro para su mejor análisis estadístico.

Vamos a incluir pues, la clasificación empleada en el Centro Sanitario Sandoval y posteriormente la categorización que hemos realizado nosotros para manejar los datos de nuestro estudio.

TABLA 3.1.-MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

- G1:** Varón/mujer homo/bisexuales UDI (o ex-UDI)
- G2:** Varón/mujer heterosexual UDI (o ex-UDI)
- G3:** Varón/mujer homo/bisexual nunca UDI (usuarios de drogas intravenosas).
- G3E:** Varón/mujer heterosexual con una única exposición homosexual.
- G3P:** Varón homo/bisexual que ejerce prostitución homosexual
- G4A:** Varón/mujer UDI (o exUDI) que ejerce prostitución heterosexual
- G4B:** Varón/mujer nunca UDI que ejerce prostitución heterosexual.
- G5:** Heterosexual nunca UDI con más de 5 parejas/último año.
 - A:** Contacto habitual con prostitutas (superior 50%)
 - B:** Contacto esporádico con prostitutas (inferior 50%)
 - C:** Nunca contacto con prostitutas.
- G6:** Heterosexual nunca UDI con menos de 5 parejas/último año.
 - A:** Contacto con prostitutas.
 - B:** Nunca contacto con prostitutas.
- G7:** Heterosexual nunca UDI, pareja estable de: G1, G2, G3, G4A y G4B.
- G8:** Hijos de madres seropositivas (sin otro FR)
- G9:** Pinchazo accidental/Factor de riesgo desconocido.

De estos nueve grupos nosotros los reducimos a cuatro en función de las tres vías de transmisión más frecuentes: la vía parenteral (UDI), vía heterosexual y vía homosexual. El cuarto grupo incluye a aquellos que desconocen su vía de contagio:

TABLA 3.2.- AGRUPACIÓN MECANISMOS DE TRANSMISIÓN PARA ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- G1:** Varón /mujer UDI (Usuarios de drogas intravenosas).(Grupos G2,G1, G4A de Tabla 3.1)
- G3:** Varón /mujer Homo/bisexual.(G3)
- G5:** Varón/mujer Heterosexual.(G5,G6,G7,G4B)
- G9:** Pinchazo accidental/Factor desconocido(G9).

-DIAGNÓSTICO DE VIH.

Con esta variable recogemos la fecha de diagnóstico de la infección por el VIH. Establecimos tres grupos :

- 1.- Pacientes diagnosticados el último año (1997).
- 2.- Pacientes diagnosticados en el período de 1992-1997.
- 3.- Pacientes diagnosticados hace más de 5 años (antes de 1992).

VARIABLES DE FACTORES DE RIESGO

-ALCOHOL

El consumo de **alcohol** se valoró en función de los gramos de alcohol ingeridos cada día y se consideró:

Alto: consumo de igual o más de 80 g/día de alcohol.
Bajo: consumo menor de 80 g/d.
Nulo: cuando no consumía alcohol habitualmente
(80 g alcohol = 1 l de vino 8º = 75 cl 11º = 2l cerveza.)

- TABACO.

En relación con el **tabaco** se valoró el número de cigarrillos consumidos diariamente, así se consideró:

Alto: pacientes que fumaban 20 o más cigarrillos/día (≥ 1 paquete/d).
Bajo: si fumaba menos de 20 cigarrillos diarios (< 1 paquete/d).
Nulo: si no fumaba habitualmente.

- HABITOS TÓXICOS.

Posteriormente creamos esta variable para asociar ambos hábitos nocivos:

- 1.-Ambos hábitos: aquellos que fuman y beben simultáneamente
- 2.-Bebedores: aquellos que sólo tienen el hábito nocivo de beber.
- 3.-Fumadores: aquellos que sólo fuman con independencia del número de cigarrillos.
- 4.- Ninguno: cuando no fuman, ni tampoco beben.

- USO DE PROTESIS REMOVIBLE.

Se recogió en cada paciente la presencia o ausencia de prótesis parcial removible.

-TRATAMIENTO ACTUAL

Se dividió en tres grupos:

-ARV: Antirretrovirales.(Terapia doble o triple)

-MET: Metadona.

-AF previo: antifúngicos previos.

Todas se codificaron como 0 (ausencia) y 1 (presencia).

VARIABLES INMUNOLÓGICAS

TABLA 3.3.- CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES (>13 AÑOS), SEGÚN CDC DE 1993.

CRITERIOS INMUNOLÓGICOS Categorías según el recuento/porcentaje de linfocitos TCD4+.	CRITERIOS CLÍNICOS		
	CATEGORÍA A	CATEGORÍA B	CATEGORÍA C (SIDA)
1. CATEGORIA 1: ≥ 500 cells/ml $\geq 29\%$	A1	B1	C1
2. CATEGORIA 2: 200-499cells/ml 14%-28%	A2	B2	C2
3. CATEGORIA 3: <200cells/ml <14% (SIDA)	A3	B3	C3

En USA se considera como caso de SIDA a todo paciente que tiene un número de linfocitos $CD4 < 200$ cells/mm³, con independencia de la aparición de infecciones oportunistas. Es decir, viendo la Tabla 3.2 quedarían incluidos los pacientes de los grupos A3, B3 y C3. Sin embargo en Europa todavía no se ha aceptado esta Clasificación y sólo son considerados casos de SIDA aquellos pacientes incluidos dentro de los grupos C1, C2 y C3.

Nuestras variables para analizar estos datos fueron :

-ESTADIO CLÍNICO.

Así pues nosotros definimos esta variable en tres estadios según la Clasificación de la infección por VIH (CDC,1993B):

1.- Estadio A (A1,A2 Y A3)

2.- Estadio B (B1,B2 Y B3)

3.- Estadio C (C1,C2 Y C3)

- RECUENTO LINFOCITOS T CD4+ (*CD4T*)

Utilizando la misma Tabla 3.2, dividimos esta variable que contabiliza la cifra de linfocitos CD4 por mililitro cúbico de sangre periférica en :

1.-< 200 células/mm³ de sangre.

2.-200-499 cels/mm³.

3.- ≥ 500 cels/mm³.

-PORCENTAJE DE LINFOCITOS T CD4+. (*CD4P*)

Nos basamos también en la Tabla 3.2:

1.-<14 %

2.-14-28%

3.-≥ 29%

-RECUENTO DE LINFOCITOS TCD8+. (*CD8T*)

En este caso al no existir puntos de corte definidos nos basaremos en la mediana de nuestra muestra:

1.-<1.138 células/mm³

2.->1.138 células/mm³

-PORCENTAJE DE LINFOCITOS TCD8+. (*CD8P*)

En este caso al no existir puntos de corte definidos nos basaremos en la mediana de nuestra muestra:

1.- < 55,2%

2.- >55,2%

- COCIENTE LINFOCITOS TCD4+/TCD8+. (*COCIENTE*)

Consideramos como cociente normal aquel que está por encima de 1 y establecimos estos grupos:

1.- $< 0,5$

2.- $0,5-1$

3.- >1

Para abreviar en lo sucesivo nos referiremos a los linfocitos TCD4+ y a los linfocitos TCD8+ como linfocitos CD4 y CD8.

VARIABLES VIROLÓGICAS

- CARGA VIRAL

Al principio pensamos en realizar cinco categorías para analizar esta variable basándonos en los grupos que se realizan y tienen en cuenta a la hora de iniciar la terapia antirretroviral en un paciente VIH positivo y establecimos la siguiente agrupación:

VIR:

0: Datos no encontrados.

1: < 500 cop/ml (nivel indetectable) .

2: $500- 10.000$ cop/ml.

3: $10.000- 30.000$ cop/ml.

4: > 30.000 cop/ml.

La carga viral como ya hemos dicho cuantifica la cantidad de virus en plasma sanguíneo y sus unidades son copias de ARN viral por mililitro cúbico de sangre periférica.

Posteriormente decidimos agrupar aún más estos pacientes para facilitar el análisis estadístico y establecimos tres categorías eliminando el anterior grupo 0 en la que se incluían los pacientes que no se pudieron realizar la prueba por diferentes motivos (envío hospitalario, fallecimiento, etc) y que aparecen como datos no encontrados:

VIR2:

1: < 500 cop/ml.

2: 500-10.000 cop/ml.

3: > 10.000 cop/ml.

En el análisis estadístico se codificó el dato de <500 cop/ml.(nivel indetectable) como 500 y todos los datos que la prueba daba con el signo >, se codificó con el valor numérico para facilitar la categorización como variable cuantitativa.

VARIABLES MICROBIOLÓGICAS

- FROTIS MEDIANTE KOH LENGUA, KOH PALADAR Y KOH LABIO. (*KOH L y KOH P, KOH LB*)

Los resultados del KOH tomado de lengua (L), paladar (P) de cada paciente y de las comisuras (LB) en aquellos con lesiones sospechosas de QA se codificó en 3 variables distintas:

KOH L: *KOH P:* *KOH LB:*

NEG: negativo.

POS: positivo.

Sólo se consideraba un FROTIS (KOH) como positivo si aparecían una o más pseudohifas al microscopio óptico. Posteriormente, estas tres variables las agrupamos en una sola que aglutinaría el resultado de las localizaciones de lengua y paladar (candidosis intraoral). El KOH de las comisuras sólo lo empleamos para confirmar la infección por *Candida* en una posible queilitis angular (QA).

KOH:

0.-si KOH L=NEG y KOH P=NEG.

1.-si KOH L= POS y/o KOH P= POS.

-RECuento DE UFC/ml. EN CULTIVO (*ENJUAGUE*):

Esta variable es la que nos contabiliza las Unidades Formadoras de Colonias (UFC/ml) en el cultivo que tomabamos a cada paciente empleando la técnica del enjuague oral concentrado. Primero establecimos dos variables según lo encontrado en la bibliografía, y la media de nuestra muestra:

ENJUAGUE (Silverman y cols., 1996)

- 1.- >500 UFC/ml
- 2.- ≤500UFC/ml

ENJUAGUE 2: Según la media de nuestra muestra $\chi=300$. (Epstein, 1980)

- 1.- <300 UFC/ml
- 2.- 300-1500 UFC/ml
- 3.- > 1500 UFC/ml

ESPECIE CANDIDA. (*CANDIDA*)

En esta variable damos los resultados del cultivo en AGAR ALBICANS ID, para identificar la especie de *Candida* implicada.

AL: *C. albicans*.

SP: *Especies no-albicans*.

AS: Ambas.

NO: Ninguna.

3.2.2.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

Antes de proceder al análisis estadístico de los resultados fue necesario categorizar las variables numéricas del estudio. El protocolo se informatizó en la base de datos informática ACCESS 7.0. Primero se realizó una estadística descriptiva de la muestra estudiada. Una vez realizada esta, se aplicaron análisis estadísticos bivariantes mediante las pruebas o test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según procedía, para evaluar la importancia que cada una de las variables independientes tenía sobre la aparición de la lesión candidósica (CO) o de sus diferentes variantes clínicas. En aquellas variables que se comportaban de forma gradual además se aplicó la prueba de la Chi-cuadrado de tendencias para determinar el grado de progresión. Las variables cuantitativas continuas se analizaron mediante test de comparación de medias. En nuestro caso se empleó el test de la t de student. En todos los análisis estadísticos realizados se consideró un $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Posteriormente, se realizaron análisis multivariantes con el objeto de identificar el efecto aislado de cada variable independiente sobre la frecuencia de CO. Para ello se utilizaron modelos de regresión logística múltiple con la inclusión de aquellas variables relacionadas significativamente ($p < 0,05$) con la variable dependiente en una distribución de la Chi-cuadrado o la Chi-cuadrado de tendencias. Se mantuvieron en los modelos aquellas variables con un nivel de significación $p < 0,05$. Cuando una variable presentaba una significación estadística cercana a un valor de $p = 0,05$ se mantenía en los modelos.

De esta forma se crearon tres modelos independientes. El primero incluía las variables independientes o predictoras que se relacionaban con la variable dependiente principal (presencia de candidosis oral). En los otros dos modelos restantes se analizaban de forma independiente la influencia de estos factores en la aparición de las dos variantes clínicas más frecuentes; la c. eritematosa (CE) y la c. pseudomembranosa (CPS) creándose un modelo para cada una.

Los resultados del análisis de regresión logística se expresaron como Odds Ratio (OR). Un OR de 1 indica ausencia de asociación con la presencia de candidosis oral (CO) por parte de la variable estudiada en comparación con el grupo de referencia; una OR superior a 1 indica una asociación positiva y una OR negativa indica una asociación negativa. Cuanto mayor sea el alejamiento de 1, mayor será el grado de la asociación. Los intervalos de

confianza del 95% que no incluyen 1 o lo que es lo mismo cuando su valor de significación es $p < 0,05$, se interpretan como que la asociación encontrada no puede ser explicada por el azar, indicándonos la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre las variables dependientes y la variable resultado. Los intervalos de confianza que incluyen 1 pero tienen un rango amplio reflejan escasa potencia estadística para detectar asociaciones significativas.

Los análisis estadísticos descriptivos y comparativos se realizaron en la Unidad de VIH/SIDA del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III (Dr. Jesús Castilla Catalán). Para ello se utilizaron los programas EPI-Info 6.01 del CDC (CDC, GA/USA) y el SAS 6.12 (Inc. Cary/NC).

CODIFICACIÓN Y CATEGORIZACIÓN DE VARIABLES

CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES

EDAD	1.- < 35 AÑOS 2.- ≥ 35 AÑOS
SEXO	1.-HOMBRE 2.-MUJER
MECANISMOS TRANSMISIÓN	1.-TRANSMISIÓN UDI 3.- TRANSMISIÓN HOMO/BISEX 5.-TRANSMISIÓN HETEROSEX 9.-FACTOR DESCONOCIDO/P. ACCIDENTAL.
PRÓTESIS	0.- NO 1.-SI
ALCOHOL	0.-NO BEBE 1.- BEBEDOR < 80gr/d. 2.- BEBEDOR ≥ 80gr/d.
TABACO	0.- NO FUMA 1.-FUMADOR < 20 cig/d. 2.- FUMADOR ≥ 20cig/d.
HÁBITOS	1.- SOLO BEBEN 2.- SOLO FUMAN 3.-AMBOS (FUMAN + BEBEN) 4.- NINGUNO
CANDIDOSIS ORAL (CO)	0.- NO 1.- SI
CPS, CE, QA, EP	0.-NO 1.-SI
COD	1.-SOLO CPS 2.-SOLO CE 0.-AMBAS (CE+CPS)

ESTADIO	A.-ESTADIO A B.- ESTADIO B C.- ESTADIO C
CD8T(mediana)	1.- <1.138 cel/mm ³ 2.->1.138 cel/mm ³
CD8P(mediana)	1.-<55,2% 2.- >55,2%
VIR	0.-DATOS NO DISPONIBLES 1.-<500 cop/ml 2.-500-10.000 cop/ml 3.-10.000-30.000 cop/ml 4.->30.000 cop/ml
VIR2	1.-< 500 cop/ml 2.-500-10.000 cop/ml 3.->10.000 cop/ml
CD4T	1.-< 200 cels/mm ³ 2.-200-499 cels/mm ³ 3.-≥500cels/mm ³
CD4P	1.-<14% 2.-14-28% 3.- ≥ 29%
COCIENTE	1.->1 2.-,0,5-1 3.-<0,5
ENJUAGUE	1.-≤500 UFC/ml 2.->500 UFC/ml
ENJUAGUE 2(media)	1.- <300 UFC/ml 2.-300-1.500 UFC/ml 3.- >1.500 UFC/ml
KOH (L, P, LB)	0.- NEGATIVO 1.- POSITIVO
AF PREVIOS.	0.-NO 1.-SI
CANDIDA	AL.- <i>C.ALBICANS</i> SP.- <i>NO- ALBICANS</i> AS.-AMBAS NO.-NINGUNA.

3.2.3.-FICHA DE RECOGIDA DE DATOS.

PACIENTE N° DE HISTORIA Fecha / / Dr/a:

DATOS GENERALES

1.-SEXO M () H () 2.- EDAD años. 3.- DIAGNÓSTICO VIH:

4.-MECANISMOS DE TRANSMISIÓN:

G2: UDI (USUARIOS DE DROGAS INYECTADAS) ()

G3: HOMOSEXUAL O BISEXUAL () G5: HETEROSEXUALES ()

G9: PINCHAZO ACCIDENTAL / FACTOR DESCONOCIDO ()

5.- DATOS INMUNOLÓGICOS:

ESTADIO CDC: LINFOCITOS CD4 %: LINFOCITOS CD8%: Fecha: / /
COCIENTE CD4/CD8: RECUENTO CD4: cels/mm³. RECUENTO CD8: cels/mm³.

6.-DATOS VIROLÓGICOS:

CARGA VIRAL: cop/ml. Fecha: / /

EXPLORACIÓN ORAL**7.- Candidosis oral**

CO ()
CPS ()
CE ()
QA ()
EP ()

8.- Otras lesiones orales:

LVO ()
CES ()
SK ()
G-VIH ()
P.VIH ()
MUCOSA NORMAL ()
UI ()
HSV()

OTROS FACTORES PREDISPONENTES

9.- Mala higiene oral : Si () No: () 10.- Prótesis Si () No ()
11.- Tratamiento antifúngico previo: Si () No () . 12.- Antirretrovirales Si () No ()

13.- TABACO: cig/d. 14.- ALCOHOL: g/día.

DATOS MICROBIOLÓGICOS

15.- FROTIS KOH: LENGUA : () PALADAR : () COMISURAS LABIO ()

16.- CULTIVO AGAR:

- ENJUAGE ORAL (UFC/ml):

- ESPECIES CANDIDA:

Fecha : / /

4.-RESULTADOS

4.- RESULTADOS

4.1.-Epidemiología descriptiva

4.1.1.-DATOS GENERALES DE LA INFECCIÓN POR VIH.

4.1.1.1.- EDAD-SEXO.

De los 156 pacientes estudiados 113 (72,4 %) eran varones y 43 (27,6%) eran mujeres (Figura 4.1). La proporción hombre-mujer era de 2,6:1. La edad media de afectación de infección por VIH obtenida, es de $33,8 \pm 6,9$ años (33,9 para los hombres y 33,4 para las mujeres) y el rango en el que se han comprendido las edades, de 23-64 años.

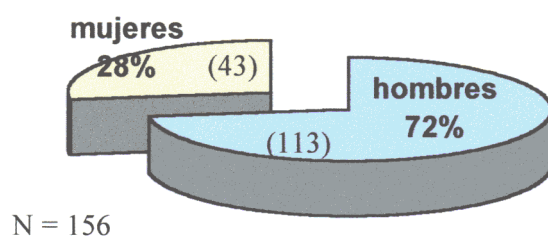


FIGURA 4.1.-DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO DE LOS 156 PACIENTES VIH POSITIVOS

4.1.1.2.- MECANISMOS DE TRANSMISIÓN.

El 33,3% de nuestros pacientes (52/156) son usuarios de drogas inyectadas (UDI), el 51,9% (81/156) pertenecen al colectivo homosexual, el 13,5% (21/156) son heterosexuales y el 1,3% restante (2/156) están dentro del grupo de pinchazo accidental y factor desconocido (Figura 4.2).

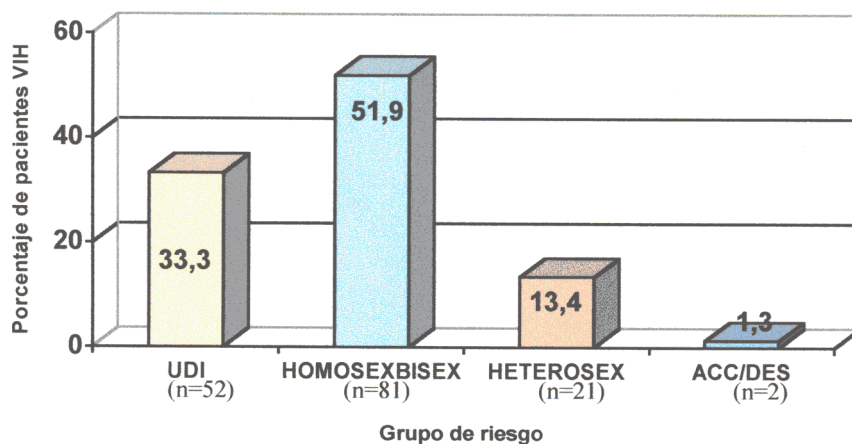


FIGURA 4.2.- MECANISMOS DE TRANSMISIÓN.

4.1.1.3.- HÁBITOS TÓXICOS: ALCOHOL Y TABACO.

Del total de pacientes VIH + un 17,3% (27/156) no tienen ningún hábito tóxico, es decir ni fuman ni beben. Un 21,8% (34/156) sólo fuman, un 16,6% (26/156) sólo beben y un 44,2% (69/156) tienen ambos hábitos.(Figura 4.3)

También hemos dividido cada hábito tóxico por separado y según la cantidad consumida. Así pues, en el caso de los pacientes fumadores, un 23,1% (36/156) fumaban menos de 20 cigarrillos al día, y un 42,9% (67/156) fumaban un paquete o más al día. Sólo un 33,9% de los pacientes de nuestro estudio no fumaban.

En el caso de los consumidores de bebidas alcohólicas, un 48,1% (75/156) bebían menos de 80 gramos de alcohol al día, y un 12,8% (20/156) bebían más de 80 gr/d. El 39,1 % restante (61/156) no tomaban alcohol.

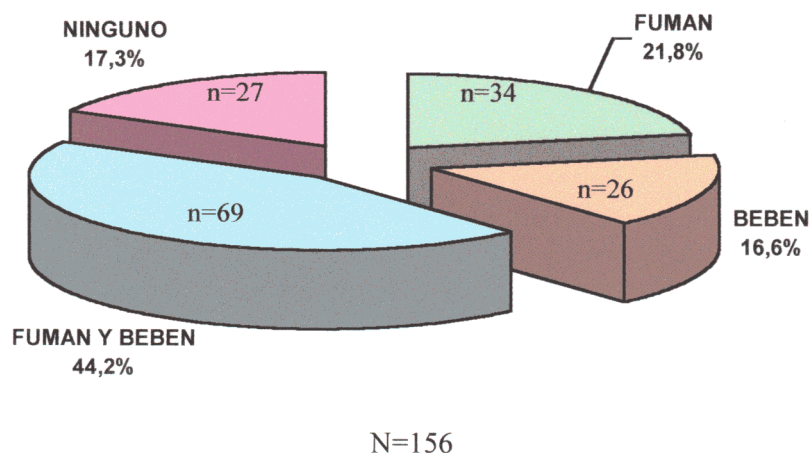


FIGURA 4. 3.-DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES VIH+ SEGÚN HÁBITOS TÓXICOS.

4.1.1.4.-PRÓTESIS.

Solamente un 10,9% de nuestros pacientes (17/156) eran portadores de una prótesis parcial removible.

4.1.1.5.- DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH.

En un 22,4% de los pacientes se ha podido constatar la fecha exacta de infección, es decir el momento de seroconversión (35/156). En cuanto a la fecha de confirmación o diagnóstico del VIH, en el 30,1% (47/156) de los pacientes, este diagnóstico se realizó en el último año (año 1997). En un 33,3% de los pacientes, el diagnóstico se realizó en los últimos 5 años (periodo 92-97) por un 36,5% (57/156) con más de 5 años.

4.1.1.6.-TRATAMIENTO ACTUAL.

También hemos recogido el tratamiento médico que tenían en el momento de la recogida de los datos. Sólo un 9,6% (15/156) de nuestros pacientes toman algún tipo de terapia antirretroviral (TAR). El 18,6% de nuestros pacientes habían tomado antifúngicos

previamente (29/156). Todos ellos habían tenido episodios anteriores de CO al menos un año antes a la realización del estudio. Solamente un 4,5% (7/156) tomaban metadona al estar incluidos en un programa de desintoxicación.

4.1.1.7.- DATOS INMUNOLÓGICOS

A) ESTADIO CLÍNICO.

Hemos seguido la clasificación del CDC de Atlanta (1993) que establece tres categorías clínicas y tres inmunológicas según el recuento/porcentaje de linfocitos CD4 .

En el estadio A (A1, A2 y A3) se encuentran el 55,8 % de nuestros pacientes. Es decir, que la mayoría de nuestra muestra es de pacientes asintomáticos y que acuden por primera vez a un centro médico. El 40,4% están encuadrados en el estadio B (B1, B2 y B3) y sólo un 3,8% están en estadio C.(Figura 4.4)

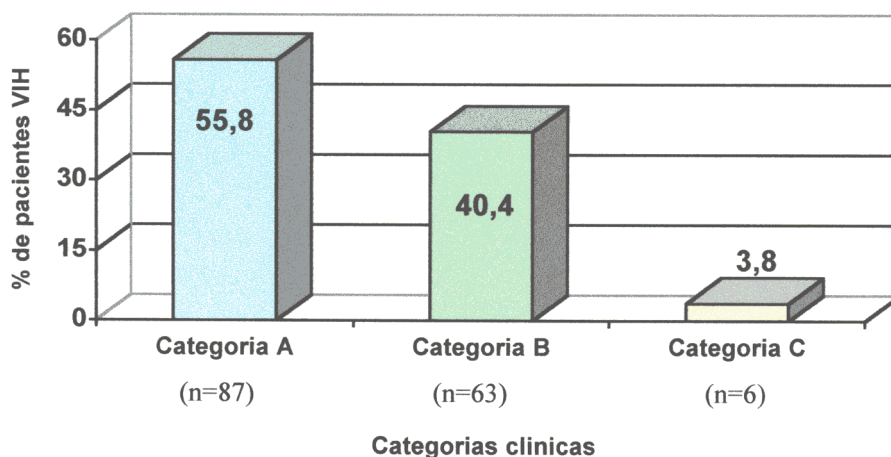


FIGURA 4. 4.-FRECUENCIA DE PACIENTES SEGÚN ESTADIO CLÍNICO

B) RECUENTO/PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD4, CD8 Y COCIENTE CD4/CD8.

En cuanto al **número de linfocitos CD4** por mililitro (ml) de sangre periférica en nuestro estudio más de la mitad de los pacientes, el 55,8% tenían un recuento de CD4 de ≥ 500 cels/mm³. Un 32% estaban en el grupo de 200-499 cels/mm³ y el resto, un 12,2% tenían <200 cels/mm³.(Figura 4.5)

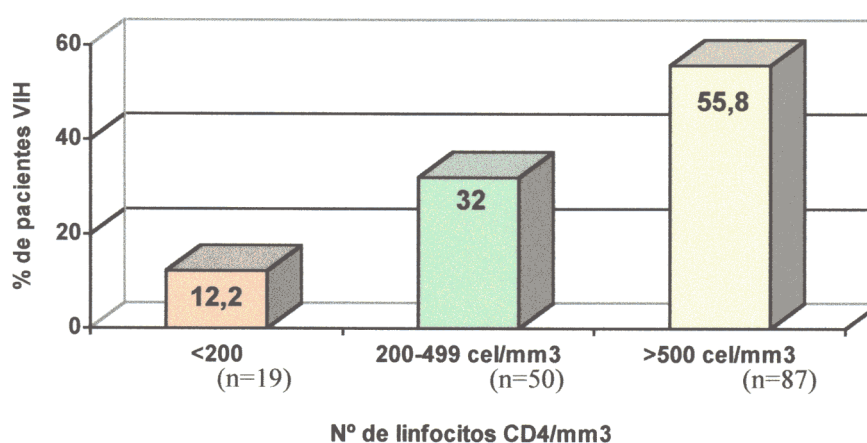


FIGURA 4.5.-FRECUENCIA DE PACIENTES VIH SEGÚN RECUENTO DE LINFOCITOS CD4

Respecto al **número de linfocitos CD8** el 60,3% (94/156) tenían unas cifras superiores a 1000 CD8/mm³ y un 39,7% (62/156) tienen valores inferiores a 1000 CD8/mm³.

Para el posterior análisis estadístico y según expusimos en el apartado métodos utilizaremos la mediana tanto para definir el punto de corte en el recuento de linfocitos CD8, así como en su valor porcentual. En el caso del recuento de linfocitos, la mediana es de 1.138 CD8/mm³ y el porcentaje es 55,2% CD8.

Analizando los linfocitos **CD4** en base a su **porcentaje** tenemos que un 16% de los pacientes tienen $<14\%$ de CD4. En el intervalo de 14-28% estaban el 46,8% y con porcentajes iguales o superiores a 29% nos encontramos al 37,2% de nuestra muestra.(Figura 4.6)

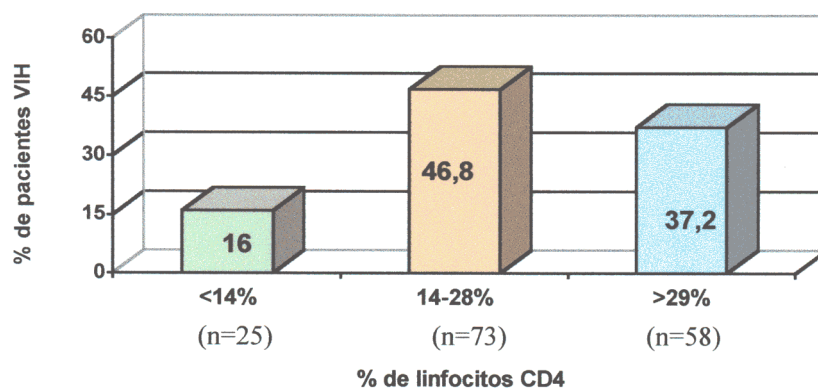


FIGURA 4.6.-FRECUENCIA DE PACIENTES VIH SEGÚN EL PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD4

En relación al **cociente CD4/CD8** hemos establecido tres intervalos: $< 0,5$; $0,5-1$ y $>$

1. La mayoría de los pacientes del estudio, un 53,2%, tienen cocientes invertidos por debajo de 0,5. En un 37,8% de los casos el cociente se sitúa entre 0,6-1 y por encima de 1, el 9% (14/156). (Figura 4.7)

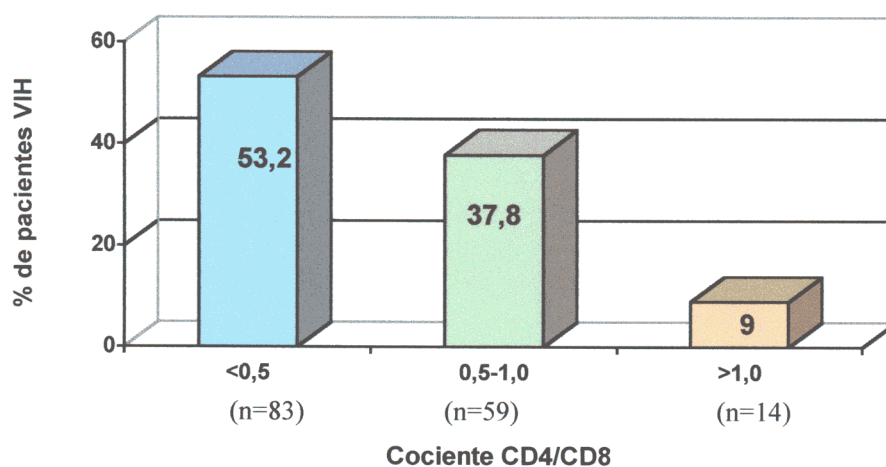


FIGURA 4. 7.-FRECUENCIA DE PACIENTES SEGÚN EL COCIENTE CD4/CD8

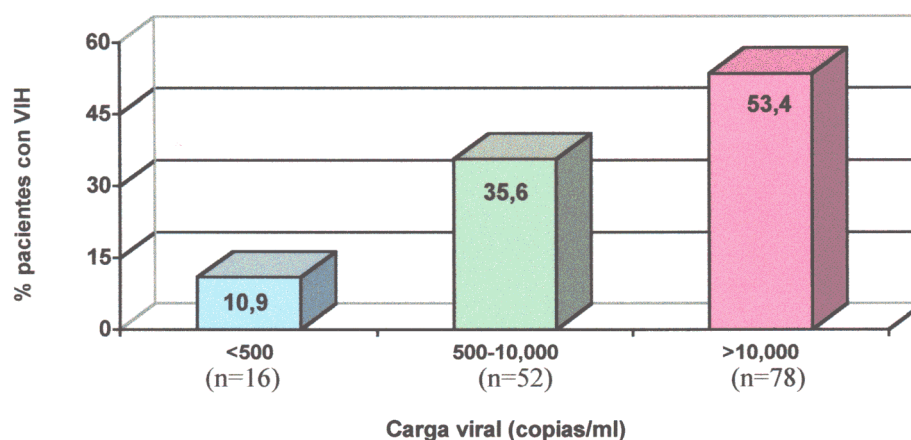
4.1.1.8.- DATOS VIROLÓGICOS.

A) CARGA VIRAL.

La carga viral la hemos analizado según las dos variables ya explicadas en el material y método: VIR y VIR2, donde sólo incluimos los pacientes que habían podido realizar esta prueba.

Los resultados obtenidos mediante la variable VIR fueron los siguientes. El 10,2% de los pacientes (16/156) tienen una carga viral de menos de 500 copias de ARN viral por mililitro de sangre periférica, el 33,3% (52/156) tienen entre 500-10.000 cop/ml, el 23,7% (37/156) tienen una carga viral en el intervalo 10.000-30.000 cop/ml, y el 26,2% (41/156) tienen mas de 30.000 cop/ml. Un 6,4% de nuestros pacientes no se pudieron realizar esta prueba (10/156).

Posteriormente agrupamos estos datos, suprimimos los 10 pacientes en los que no disponíamos de estos datos y creamos la variable VIR2. En ella, el 10,9% tenían una carga viral denominada indetectable, es decir con < 500 cop/ml; el 35,6% tenían una carga viral entre 500-10.000 cop/ml y el resto, el 53,4% tenían > 10.000 cop/ml.(Figura 4.8)



* n total =146 (10 datos no disponibles)

FIGURA 4. 8.- FRECUENCIA DE LA CARGA VIRAL DE LA MUESTRA.

Las medias y medianas de todas las variables inmunológicas y virológicas se resumen en la Tabla 4.1:

TABLA 4.1.- MEDIAS DE VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO (n=156).

VARIABLE	MEDIA	D. S.	MEDIANA
Recuento TCD4+ (cel/ mm³)	559	± 291	556
Porcentaje linfocitos TCD4+	24,7	± 10,7	24,1
Recuento TCD8+ (cel/ mm³)	1.300	± 986	1.138
Porcentaje linfocitos TCD8+	53,8	± 11,5	55,2
Cociente CD4/CD8	0,5	± 0,3	0,4
Carga Viral (cop/ml) bDNA	39.275	± 93.364	11.195

4.1.2.- DATOS ORALES: CANDIDOSIS ORAL

4.1.2.1.-RELACIÓN DE CANDIDOSIS ORAL CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y VARIABLES DE RIESGO .

En este apartado analizamos los resultados de aparición de CANDIDOSIS ORAL (CO) que es la variable principal de nuestro estudio, y su relación con toda una serie de factores favorecedores como puedan ser la edad, sexo, práctica de riesgo, tabaco, alcohol, tratamiento actual y fecha de diagnóstico del VIH.

A) EDAD – SEXO.

De los 156 pacientes infectados por el VIH, el 37,8%, tenían candidosis oral (CO). De los 113 varones, el 38% tenían CO, por 16 de 43 en el caso de las mujeres, el 37,2% (Figura 4.9).

La edad media de candidosis oral en los pacientes con infección por VIH de nuestra muestra es de 35 años y su rango es 25-47. Un 53% de los pacientes menores de 35 años tenían CO frente a un 26,6% en aquellos con 35 años o más ($p<0,01$). El 59,3% de las CO se encuentran en los menores de 35 años (35/59).

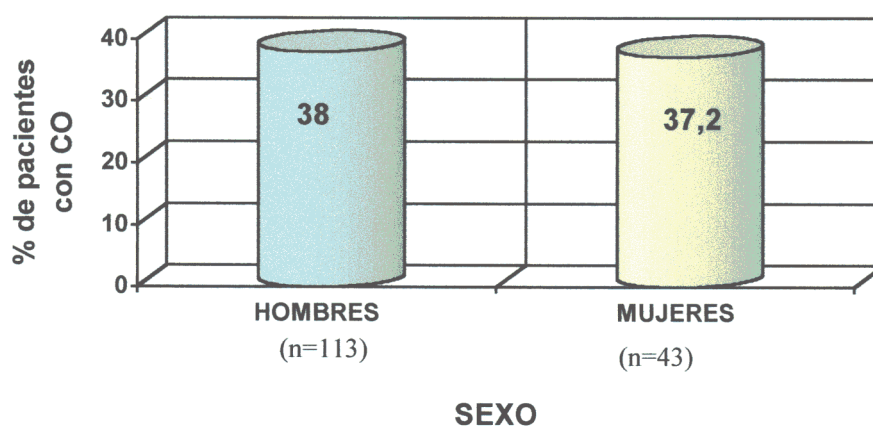


FIGURA 4.9.-FRECUENCIA DE PACIENTES CON CO SEGÚN SEXO.

B) MECANISMOS DE TRANSMISIÓN.

En cuanto a los **mecanismos de transmisión** en nuestro estudio observamos, que a pesar de que el 51,9% de nuestra muestra se incluye en el grupo de transmisión por vía homosexual; sólo el 29,6% (24/81) presentaban CO. En el grupo de usuarios de drogas inyectadas (UDI) la proporción de CO aumenta hasta el 55,8% (29/52). Los sujetos incluidos dentro de la transmisión por vía heterosexual tenían CO en un 28,6% de los casos (6/21). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

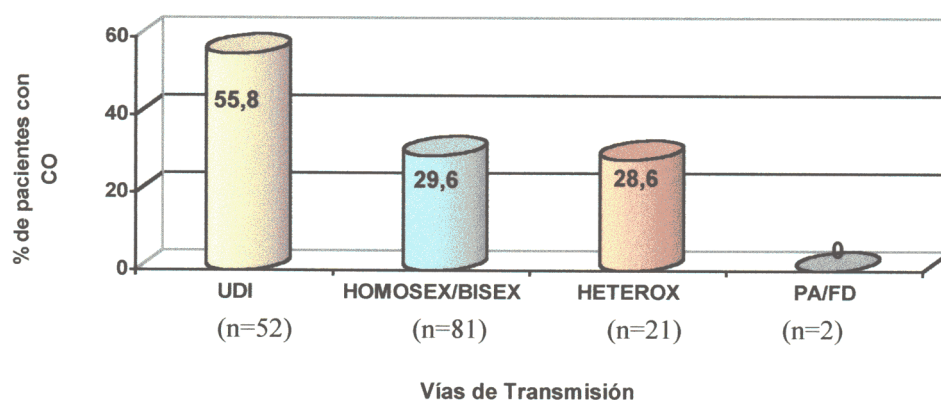


FIGURA 4.10.- FRECUENCIA DE PACIENTES CON CO SEGÚN MECANISMOS DE TRANSMISIÓN.

C) Hábitos tóxicos: ALCOHOL Y TABACO.

En cuanto a los **hábitos tóxicos**, hemos podido comprobar que el 55,8% de los pacientes que sólo fuman tenían CO, frente a un 15,4% de los que sólo beben. Cuando además de fumar, también beben, el porcentaje de individuos con CO se sitúa en un 43,5% ($p < 0,01$). De todos los pacientes con CO, el 89,8% (53/59) tienen algún hábito tóxico. (Figura 4.11).

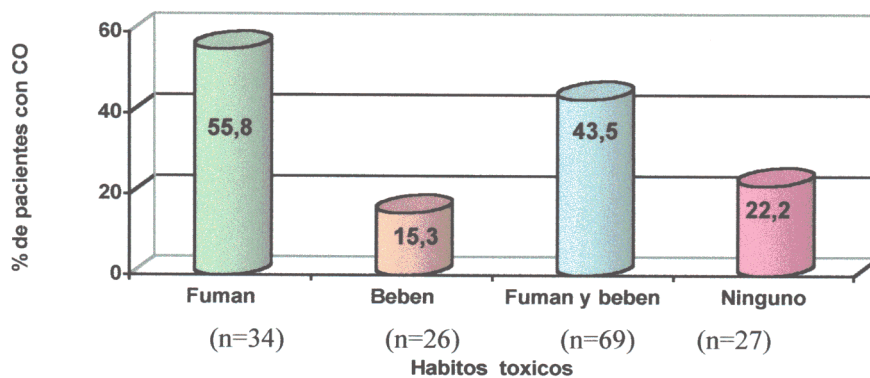


FIGURA 4.11.-FRECUENCIA DE PACIENTES CON CO SEGÚN HÁBITOS TÓXICOS.

En las Figuras 4.12 y 4.13, se muestra la relación entre la presencia de CO y la cantidad de alcohol y tabaco consumida diariamente. Así podemos observar que los pacientes que ingieren altas cantidades diarias de alcohol (≥ 80 gr/d) tienen porcentajes de CO más altos que aquellos que ingieren cantidades moderadas (< 80 gr/d) o nulas ($p < 0,05$).

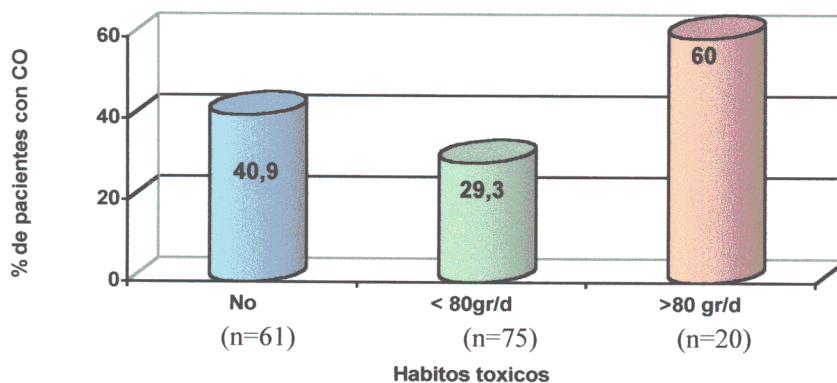


FIGURA 4.12.- FRECUENCIA DE PACIENTES CON CO SEGÚN CONSUMO DIARIO DE ALCOHOL

El 53,7% de los pacientes que fuman ≥ 20 cig/d. presentan CO (Figura 4.13). A medida que el consumo diario de cigarrillos aumenta, la frecuencia de aparición de CO es mayor ($p < 0,01$).

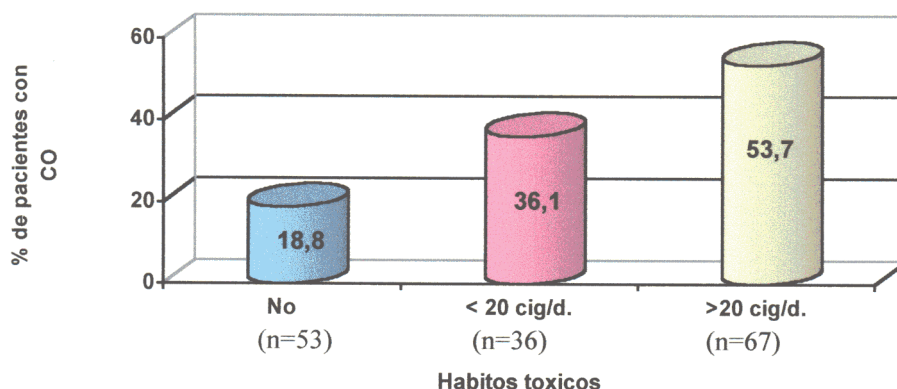


FIGURA 4.13.- FRECUENCIA DE CO SEGÚN CONSUMO DIARIO DE TABACO.

D) TRATAMIENTO ACTUAL.

El 18,6% (29/156) del total de pacientes han tomado antifúngicos previamente, es decir han tenido algún episodio de CO. En todos los casos este episodio sucedió varios años antes de la realización de este estudio. De estos pacientes, 14 (48,3%) tienen CO en la actualidad. Es decir que casi la mitad de los pacientes que han tomado antifúngicos previos han sufrido recidiva de esta lesión o alguna resistencia a los antifúngicos tomados ($p < 0,05$).

De los pacientes que reciben algún tratamiento antirretroviral (15/156), un 33,3% (5/15) tienen CO frente a un 38,3% de (54/141) de pacientes con CO y sin TAR. Es decir nosotros no hemos encontrados diferencias significativas entre tomar TAR y presentar lesiones por *Candida*.

De los siete pacientes que toman metadona, el 57,1% ($n=4$) tienen CO, frente a un 36,9% en aquellos pacientes que no la toman, no apareciendo tampoco diferencias significativas.

E) FECHA DIAGNÓSTICO DE VIH.

De los 35 pacientes que sufrieron seroconversión, el 20% (7/35) desarrollaron CO en el momento de recogida de datos. Es decir, el 11,8% (7/59) de los pacientes con CO son seroconvertidores.

El 50,8% (29/57) de los pacientes que fueron diagnosticados de la infección por el VIH hace más de 5 años, tenían CO en el momento del estudio. El 26,9% de los que fueron diagnosticados en los últimos 5 años (92-97) tenían CO y un 34,0% (16/47) de pacientes diagnosticados el último año (97-98) padecen CO en el momento del estudio.

El 49,1% de las CO (29/59) aparecieron en pacientes diagnosticados de VIH hace más de 5 años. El 23,7% (14/59) de las CO aparecen en el intervalo 92-97 y sólo un 27,1% aparecen en pacientes diagnosticados en el último año.

4.1.2.2.-RELACIÓN DE LA CANDIDOSIS ORAL CON VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS.

En este apartado analizaremos los resultados que nos relacionan las lesiones por *Candida* con el recuento/porcentaje de los linfocitos CD4, CD8, ESTADIO, Cociente CD4/CD8 y la CARGA VIRAL en estos pacientes.

A) ESTADIO CLÍNICO.

El 77,8% de los pacientes que se encuentran en la categoría B presentan CO; por un 33,3% de los que pertenecen a la categoría C ($p<0,05$). En la categoría A solo aparece CO en el 9,2% de los pacientes (Figura 4.14).

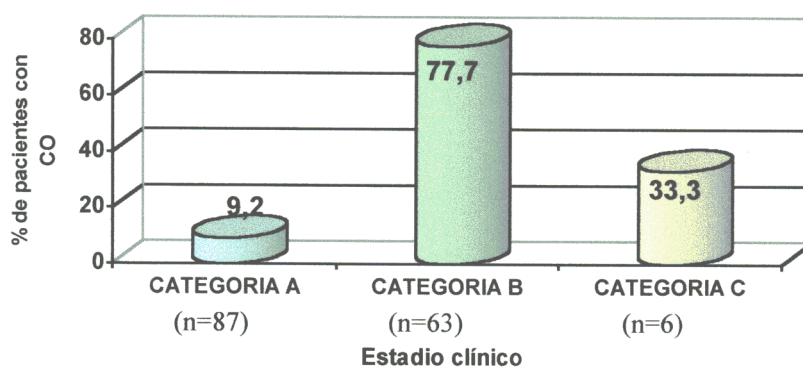


FIGURA 4.14.- FRECUENCIA DE PACIENTES CON CO SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO.

B) RECUENTO DE LINFOCITOS CD4.

El 57,9% de los pacientes con recuentos de $CD4 < 200 \text{ cels/mm}^3$ presentaban CO. (Figura 4.15). Según se observa en la Tabla 4.2 parece haber una tendencia que asocia de forma estadísticamente significativa la aparición de CO a una disminución en el recuento de linfocitos CD4, ya que se pasa de un 29,9% de CO en el grupo de $\geq 500 \text{ CD4/mm}^3$, a un 57,9% de CO en el grupo de $< 200 \text{ CD4/mm}^3$. Si esta comparación la realizamos con el grupo de pacientes que no presentan lesión de CO se observa que la tendencia es totalmente a la inversa ($p < 0,05$).

TABLA 4.2.- CANDIDOSIS ORAL SEGÚN RECUENTO DE LINFOCITOS CD4.

CD4 (cels/mm ³)	Pacientes N	No Lesión CO n (%)	Si Lesión CO n (%)
<200	19	8 (42,1)	11 (57,9)
200-499	50	28 (56,0)	22 (44,0)
≥ 500	87	61 (70,1)	26 (29,9)
TOTAL	156	97 (62,2)	59 (37,8)

$p=0,041$ (Test Chi-cuadrado) y $p=0,012$ (Test Chi-cuadrado de tendencias).

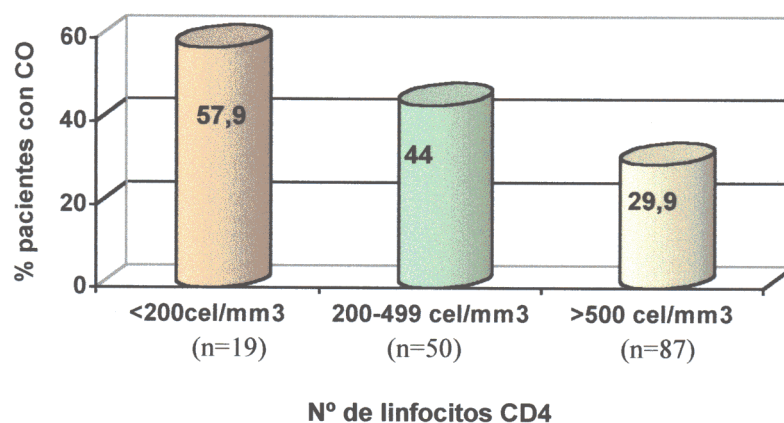


FIGURA 4.15.- FRECUENCIA DE PACIENTES CON CO SEGÚN EL RECuento DE LINFOCITOS CD4

C) PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD4.

Del total de pacientes que tienen <14% de linfocitos CD4, el 48% tienen CO. En este caso, viendo la Tabla 4.3 y la Figura 4.16 también podemos ver la tendencia significativa en cuanto a una mayor aparición de CO a medida que el porcentaje de CD4 va disminuyendo.

TABLA 4.3.- CANDIDOSIS ORAL SEGÚN EL PORCENTAJE CD4.

% CD4 (cels/mm ³)	Pacientes n	No Lesión CO n (%)*	Si Lesión CO n (%)*
<14	25	13 (52)	12 (48)
14-28	73	42 (57,5)	31 (42,5)
≥29	58	42 (72,4)	16 (27,6)
Total	156	97 (62,2)	59 (37,8)

* % de pacientes con o sin CO por fila.

p=0,113 NS (test Chi-cuadrado)

p=0,046 Si significativo (test Chi-cuadrado de tendencias)

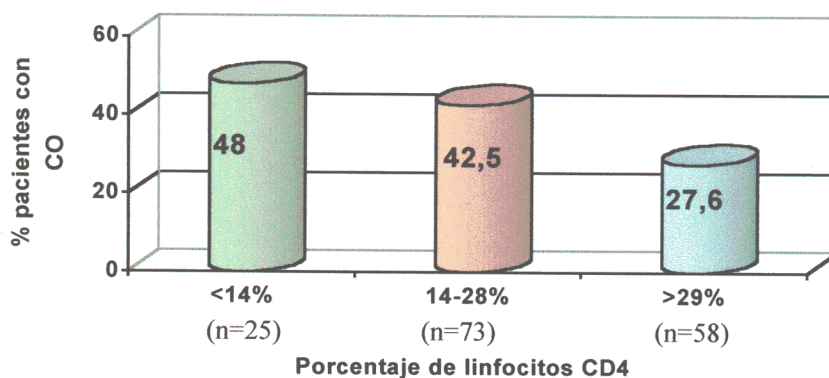


FIGURA 4.16.- FRECUENCIA DE PACIENTES CON CO SEGÚN EL PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD4

D) RECUENTO/PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD8.

El recuento de linfocitos CD8 y el valor porcentual no se recogen en ninguna clasificación de la infección por VIH, de modo que el punto de corte empleado para su análisis varía mucho en cada estudio. Como ya mencionamos en el capítulo de Materiales y Métodos, decidimos emplear la mediana como valor de referencia. Como se puede ver en la Tabla 4.4, no existen diferencias en la aparición de CO según el recuento de CD8.

El porcentaje de CD8 parece ser un dato más estable y fiable para detectar estas diferencias. Como vemos en la Tabla 4.4, el 46,7% de los pacientes que tienen >55,2% de linfocitos CD8, presentan alguna lesión de CO, por sólo un 29,1% en aquellos pacientes con un porcentaje de CD8 < 55,2 ($p < 0,05$).

TABLA 4.4. CANDIDOSIS ORAL Y RECUENTO /PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD8

Recuento CD8	Pacientes n	No Lesión n (%)	Si Lesión N (%)
<1138	78	49 (62,8)	29 (37,2)
>1138	78	48 (61,5)	30 (38,4)
Porcentaje CD8 %	Pacientes n	No Lesión n (%)	Si Lesión N (%)
<55,2%	79	56 (70,9)	23 (29,1)
>55,2%	77	41 (53,2)	36 (46,7)
Total	156	97 (62,2)	59 (37,8)

CD8 totales : $p=0,869$ (NS) CD8 % : $p=0,023$.

E) COCIENTE CD4/CD8.

El 46,9% de los pacientes con cocientes CD4/CD8 <0,5 presentan CO frente a un 30,5% de aquellos con cocientes entre 0,5-1 (Figura 4.21). Sólo un 14,3 % de los pacientes con cocientes >1 tienen CO. ($p<0,05$)

TABLA 4.5. CANDIDOSIS ORAL SEGÚN COCIENTE CD4/CD8.

Cociente CD4/CD8	Pacientes N	No Lesión n (%)	Si Lesión n (%)
<0,5	83	44 (53,0)	39 (46,9)
0,5-1	59	41 (69,5)	18 (30,5)
>1	14	12 (85,7)	2 (14,3)
Total	156	97 (62,2)	59 (37,8)

$p=0,022$ (test Chi-cuadrado)

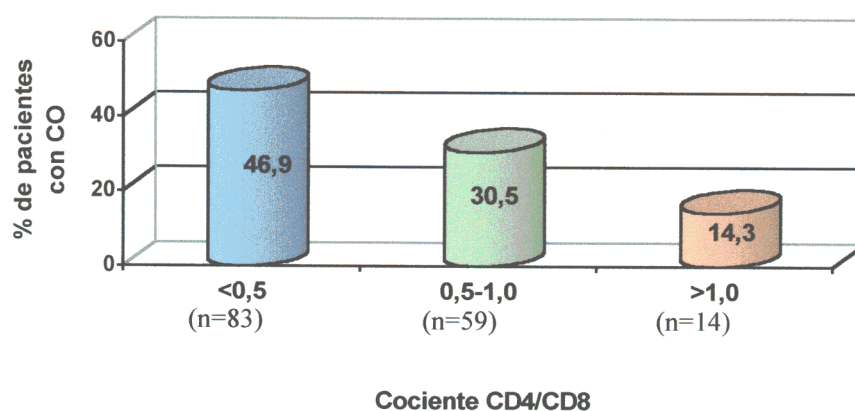


FIGURA 4.17.-FRECUENCIA DE PACIENTES CON CO SEGÚN EL COCIENTE CD4/CD8.

F) CARGA VIRAL.

El porcentaje más alto de aparición de CO, un 44,8% se produce en aquellos pacientes que tienen valores de carga viral altos, por encima de 10.000 copias de ARN viral por ml. de sangre periférica. Sólo un 25% de los pacientes con niveles de carga viral indetectable con esta técnica de cuantificación (<500 cop/ml) presentaban CO.(Tabla 4.6). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

TABLA 4.6.- RELACIÓN CANDIDOSIS ORAL CON CARGA VIRAL.

Carga Viral	Pacientes N	No Lesión CO n (%)	Si Lesión n (%)
<500	16	12 (75)	4 (25)
500- 10.000	52	36 (69,2)	16 (30,8)
>10.000	78	43 (55,2)	5 (44,8)
Total	146*	91 (62,3)	55 (37,6)

* Datos no disponibles:10
p=0,144

A medida que la carga viral va aumentando parece haber una tendencia mayor de aparición de CO. (Figura 4.18)

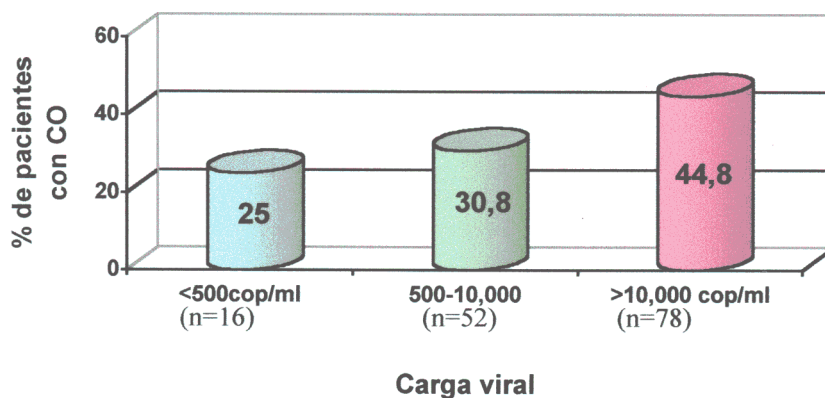


FIGURA 4.18.- FRECUENCIA DE PACIENTES CON CO SEGÚN LA CARGA VIRAL.

En la Tabla 4.7 podemos apreciar que los valores medios del porcentaje/recuento de linfocitos CD4 son menores en los pacientes con lesión de CO frente a aquellos pacientes que no tienen CO ($p<0,05$); que la media de carga viral y del porcentaje de CD8 ($p<0,05$) son más altas en los pacientes con CO y que la media del cociente CD4/CD8 ($p<0,05$) y del recuento total de CD8 también son menores en los pacientes con lesión de CO. Los valores de carga viral y recuento de CD8 no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con lesión de CO ó sin ella.

TABLA 4.7.- RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA O NO DE CANDIDOSIS ORAL CON PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS.

PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS	CON LESIÓN DE CO	SIN LESIÓN DE CO
MEDIA CD4%*	21,6 ± 10,2	26,6 ± 10,6
MEDIA CD4*	486 ± 303	603 ± 275
MEDIA CARGA VIRAL	56.254 ± 128.292 med =16.260	29.013 ± 62.238 med= 6.980
MEDIA CD8 %*	56,6 ± 10,5	52,1 ± 11,8
MEDIA CD8**	1.239 ± 570	1.338 ± 1.170
MEDIA CD4/CD8*	0,42 ± 0,28	0,57 ± 0,35

* Estos valores mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$), mediante t de Student.

** El recuento de CD8 se retira de los análisis estadísticos al no ser su relación con la variable principal ni significativa ni cercana a la significación en las pruebas realizadas con el test de la Chi-cuadrado, ni con la Chi-cuadrado de tendencias.

4.1.2.3.-EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LESIONES por *CANDIDA*.

Un 37,8% de los 156 pacientes infectados por el VIH de nuestro estudio presentaban CO. En la Tabla 4.8 podemos ver que la variante pseudomembranosa (CPS) apareció en un 25,6% siendo la lesión candidósica más frecuente, seguida de la variante eritematosa (CE) en un 17,9% de los casos, y la queilitis angular (QA) que apareció en un 10,2%. La estomatitis protética (EP) se encontró tan sólo en un 3,2% de los pacientes del estudio.

TABLA 4.8.- FRECUENCIA DE FORMAS CLÍNICAS DE CANDIDOSIS ORAL ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR VIH

PRESENTACIÓN CLÍNICA	PACIENTES AFECTADOS	
	N	%**
C. Pseudomembranosa (CPS)	40/156	25,6
C. Eritematosa (CE)	28/156	17,9
Estomatitis Protética (EP)	5/156	3,2
Queilitis Angular (QA)	16/156	10,2
TOTAL	59/156 *	37.8%*

*varios pacientes presentaban múltiples lesiones de *Candida*.

** % de pacientes con lesiones de CO frente al total de la muestra.

De los 59 pacientes que presentaban CO, 6 de ellos (10,2%), presentaban CE, CPS y QA; en 10 pacientes (16,9%) aparecían nada más que CE y CPS. En 28 pacientes (47,5%) apareció ó CE (10/59) ó CPS (18/59) en solitario y sólo en 3 pacientes encontramos como única lesión a la QA. La EP apareció en cinco casos (8,4%), de los cuales cuatro fueron de forma aislada y en uno apareció junto a CPS. Así pues, la EP apareció en un 29,4% de los pacientes que eran portadores de una prótesis parcial removible (5/17).

Agrupando por variantes clínicas, encontramos que la variante eritematosa (CE) y la variante pseudomembranosa (CPS) aparecen en 28 y 40 casos, respectivamente. Es más, en 16 de esos 68 casos (23,5%) aparecían de forma simultánea. Además un 27,1% de los pacientes con CO (16/59), presentaban QA.(Tabla 4.9)

En cuanto a la localización de estas lesiones encontramos que la mayoría de las CPS aparecían en el dorso lingual y/o bordes laterales de lengua (39/40). En un paciente apareció también en suelo de boca, paladar y labio. La variante eritematosa (CE) se localizó

principalmente en el paladar (17/28), en 8 casos apareció en el dorso lingual y en los 3 casos restantes se trataba de lesiones simultáneas en paladar y dorso lingual.

La EP apareció en todos los casos en el paladar asociado a prótesis removible superior, pero en 2 de esos 5 casos también aparecía en el reborde alveolar inferior en pacientes que eran portadores de prótesis removibles en ambas arcadas.

TABLA 4.9.- PRESENCIA DE LESIONES ORALES CANDIDÓICAS.

LESIÓN CANDIDOSIS ORAL	Pacientes N	Porcentaje (%)
SIN Candidosis oral	97/156	62,2
CON Candidosis oral :	59/156	37,8
CE.....	10/59	16,9
CPS.....	18/59	30,5
QA.....	3/59	5,1
EP.....	4/59	6,7
CE+CPS+QA.....	6/59	10,1
CPS+CE.....	10/59	16,9
CE+QA.....	2/59	3,4
CPS+EP.....	1/59	1,7
CPS+QA.....	5/59	8,5

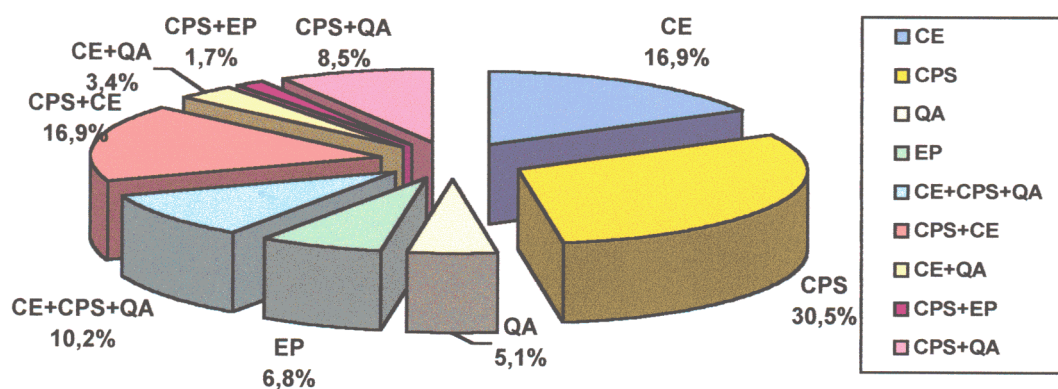


FIGURA 4.19.-DISTRIBUCIÓN DE LESIONES ORALES CANDIDÓICAS.

A) RELACIÓN LESIONES POR *CANDIDA* CON HáBITOS TÓXICOS.A1.-Alcohol:

Las variantes clínicas más frecuentes son la CPS y la CE. Cuando la cantidad de alcohol ingerida se encuentra por debajo de 80 gr/día ambas variantes clínicas aparecen en la misma proporción (16%), pero cuando la cantidad de alcohol iguala o supera los 80 gr/d es la variante CPS, la que predomina con un 50%. La QA y la EP no muestran cambios entre los distintos niveles de consumo diario de alcohol. (Figura 4.20)

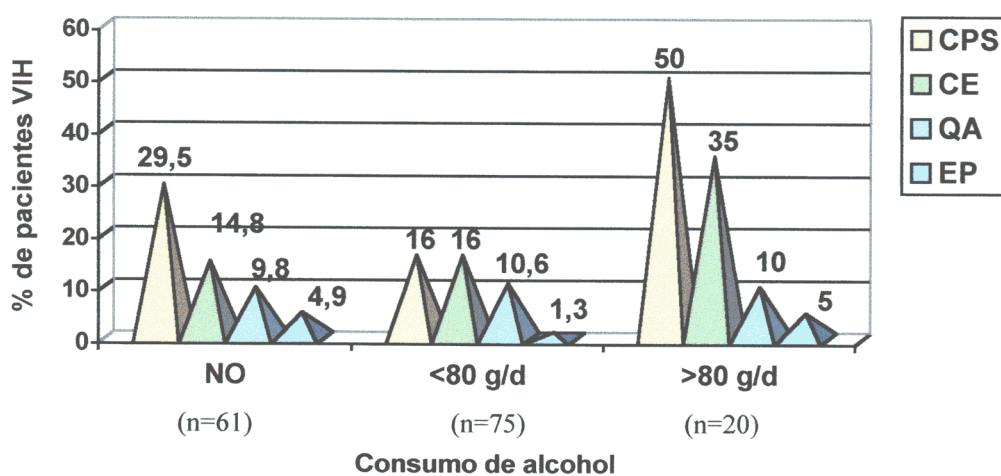


FIGURA 4. 20.-FRECUENCIA DE PACIENTES SEGÚN LESION ORAL por *Candida* Y CONSUMO DIARIO DE ALCOHOL

A2.- Tabaco:

En cuanto a la cantidad de tabaco, ocurre algo similar puesto que la CPS y la CE tienen proporciones de aparición semejantes cuando el paciente fuma <20 cigarrillos/día, y cuando la cantidad es ≥ 20 cig/d. la variante predominante vuelve a ser la CPS. (Figura 4.21). En este caso, la QA pasa de un 5,6% en los fumadores de < 20cig/d. a un 14,9% en los que fuman >20cig/d.

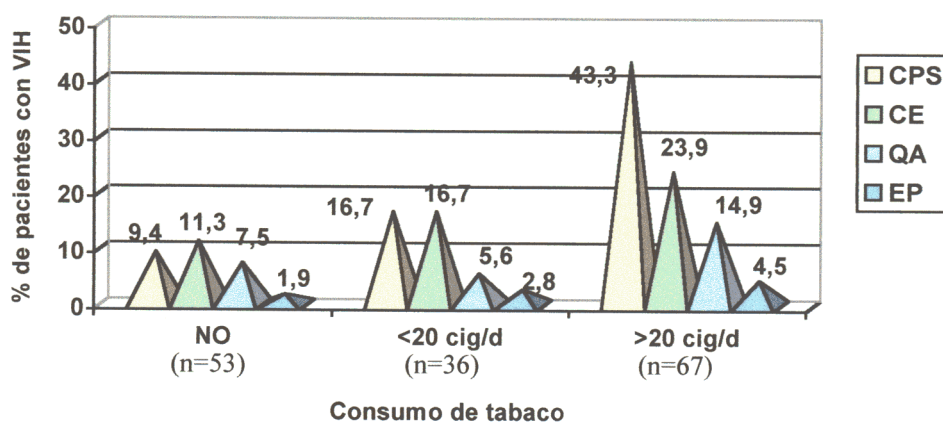


FIGURA 4.21.-FRECUENCIA DE PACIENTES SEGÚN LESIÓN ORAL por *Candida* Y CONSUMO DIARIO DE TABACO

B) RELACIÓN LESIONES POR *CANDIDA* CON PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS

B1.- Estadio CDC (1993)

En la Figura 4.22 podemos observar el claro predominio de todas las variantes clínicas por el estadio B, encabezada por la CPS con un 58,7%. En el estadio A, predominan la QA y la EP con un 3,4%, seguida por la CE (2,3%). En el estadio C, la QA y la CPS son las más prevalentes con un 33,3%. En este estadio no aparece ningún caso de EP.

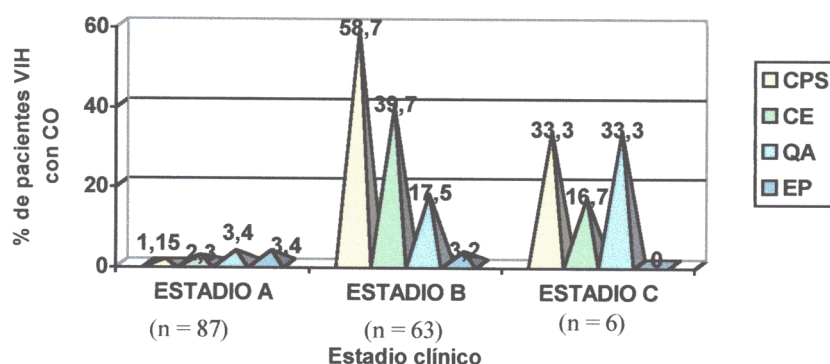


FIGURA 4.22.-FRECUENCIA DE PACIENTES SEGÚN LESION ORAL por *Candida* Y ESTADIO CLINICO SEGÚN CDC (1993).

En la gráfica anterior, se evalúa la relación de las distintas formas clínicas de *Candida* de forma aislada, pero sin tener en cuenta que en un mismo paciente pueden aparecer de forma simultánea varias lesiones, lo que se denomina candidosis crónica multifocal. En pacientes VIH + esto es muy frecuente y decidimos agrupar las formas clínicas más importantes, la CPS y la CE en tres grupos para volver a analizar su relación con los parámetros inmunológicos y virológicos. Como describimos en los Métodos creamos la variable COD dividida en CE sólo, CPS sólo y AMBAS para ver la relación que pueden tener las variantes más importantes que son la CE y la CPS si aparecen de forma aislada o de forma combinada. A partir de ahora las figuras recogen los resultados de las cuatro variantes clínicas recogidas en el estudio y las tablas se encargan de relacionar la presencia de CE, CPS y AMBAS.

Si agrupamos las formas aisladas y las combinaciones de CPS y CE podemos ver que en el estadio A, el 50% son lesiones aisladas de CE. No aparece ningún caso de CPS solitaria. En el estadio B predominan las lesiones aisladas de CPS (47,9%) y en el estadio C no aparecen casos aislados de CE, sólo aparecen CPS o combinaciones de CPS + CE.(Tabla 4.10)

Tabla 4.10.- Lesiones por *Candida* según el estadio clínico en pacientes con CO.

Estadio clínico		CE	CPS	AMBAS (CPS+CE)
		n (%)	n (%)	n (%)
Estadio A	n=2	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Estadio B	n=48	11 (22,9)	23 (47,9)	14 (29,2)
Estadio C	n=2	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
TOTAL	n= 52	12 (23,1)	24 (46,1)	16 (30,8)

B.2.-Recuento de linfocitos CD4.

La variante CPS ha sido la más frecuente en todos los intervalos estudiados, aunque todas las variantes clínicas sufren un aumento considerable a medida que el recuento de linfocitos CD4 va disminuyendo. Cuando el recuento de linfocitos se sitúa por debajo de 200 CD4/mm³, la variante CPS aparece en un 52,6% de esos pacientes, por un 42,1% de CE y un 26,3% de QA. La EP también tiene su porcentaje más alto con esta cifra de CD4 situándolo en un 5,3% (Figura 4.23)

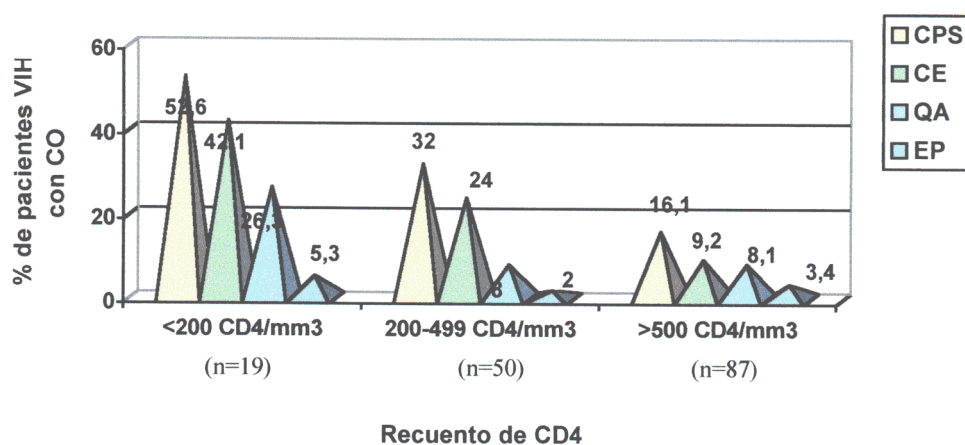


FIGURA 4.23.- FRECUENCIA DE LESIONES DE *CANDIDA* EN RELACION CON RECUENTO DE LINFOCITOS CD4.

Tabla 4.11.- Lesiones por *Candida* según el recuento CD4 en pacientes con CO.

CD4(cel/mm ³)	CE n (%)	CPS n (%)	AMBAS (CPS+CE) n (%)
< 500 CD4 n=32	6 (18,7)	12 (37,5)	14 (43,7)
≥ 500 CD4 n=20	6 (30,0)	12 (60,0)	2 (10,0)
TOTAL n = 52	12 (23,1)	24 (46,1)	16 (30,8)

* Se han eliminado los pacientes con EP (4) y la QA (3) de forma aislada.

P=0,037 Test Chi-cuadrado

En la tabla 4.11 podemos observar que la CPS aislada es la forma más frecuente cuando el paciente tiene un recuento de CD4 ≥ 500 , es decir portador asintomático del VIH (60%), mientras que con cifras < 500 CD4/mm³ las lesiones combinadas de CPS+CE son las predominantes con un 43,7%. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Esto significa que el tener ambas variantes clínicas de forma simultánea estaría asociado a una peor situación inmunológica (CD4 <500 cels/mm³.)

B.3- Porcentaje de CD4.

Analizando el porcentaje de CD4 se pueden apreciar ciertas diferencias respecto del recuento CD4. En este caso también aparecen las lesiones por *Candida* de forma más prevalente a medida que el porcentaje de CD4 disminuye, aunque en este caso es la CE la variante clínica que predomina cuando el porcentaje de CD4 es $<14\%$ con un 40% de aparición, frente a un 36% de la CPS. Cuando el porcentaje de CD4 es $\geq 29\%$ la variante CPS predomina frente a la QA (15,5% frente a 6,9%), que aparece en segundo lugar y de la CE que en este caso aparece en sólo un 5,2% de los pacientes incluidos en ese intervalo.(Figura 4.24)

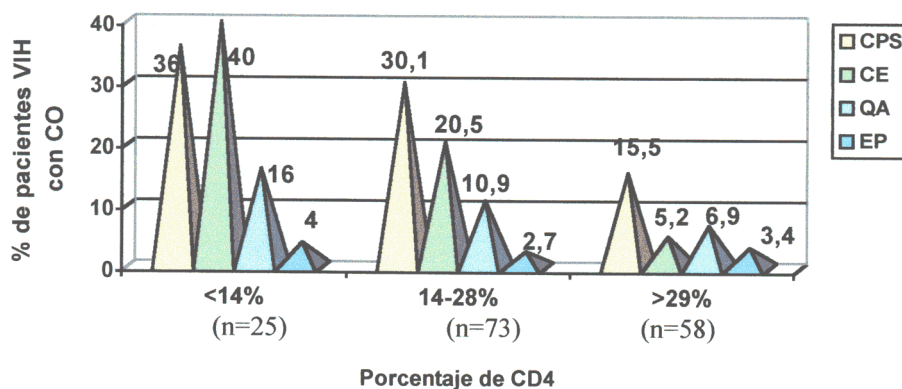


FIGURA 4.24.-FRECUENCIA DE PACIENTES SEGÚN LESIÓN ORAL Y PORCENTAJE DE CD4

En el Tabla 4.12, se puede apreciar que cuando el porcentaje de CD4 es $\geq 29\%$, indicando pues un estado inmunitario más favorable, se puede apreciar que la lesión predominante es la CPS (75%) seguida de la CE (25%). Cuando el paciente tiene un porcentaje de CD4 $<29\%$ el 40% de los pacientes con CO, tienen lesiones combinadas de CPS y CE. Lo más significativo en este caso es que cuando la situación inmunológica es más favorable ($\geq 29\%$ CD4) no aparece ningún caso de CPS y CE de forma simultánea encontrándose el 100% de estas combinaciones cuando el porcentaje de CD4 es inferior al 28% y la situación inmunológica está más deteriorada ($p<0,05$).

TABLA 4.12.- LESIONES POR *CANDIDA* SEGÚN EL PORCENTAJE DE CD4 EN PACIENTES CON CO.

%CD4(cel/mm³)	CE n (%)	CPS n (%)	AMBAS (CPS+CE) N (%)
<29% n=40	9 (22,5)	15 (37,5)	16 (40,0)
$\geq 29\%$ n=12	3 (25,0)	9 (75,0)	0 (0,0)
N = 52	N = 12	N = 24	N = 16

* Se han eliminado los pacientes con EP (4) y la QA(3)
p=0,022

B.4- Porcentaje de CD8.

En la Fig.4.25 podemos ver que todas las variantes clínicas de CO aparecen de forma más prevalente cuando el porcentaje de linfocitos CD8 es superior al 55,2%, a excepción de la EP que tiene un porcentaje de aparición más alto en aquellos pacientes con $<55,2\%$ de CD8.

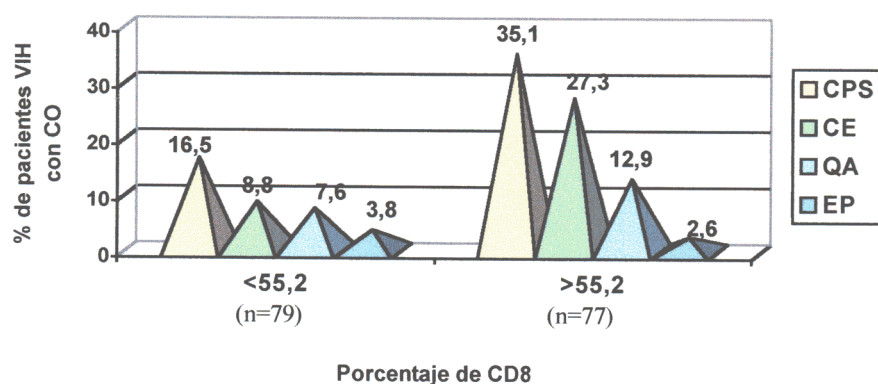


FIGURA 4.25.- FRECUENCIA DE PACIENTES SEGÚN LESIÓN ORAL Y PORCENTAJE CD8.

Cuando el porcentaje de CD8 es superior al valor de referencia (mediana) las lesiones combinadas de CPS+CE predominan claramente (41,2%), mientras que cuando el porcentaje es $< 55,2\%$ predomina la CPS (61,1%). Estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. (Tabla 4.13)

TABLA 4.13.- Lesiones por *Candida* según el porcentaje de CD8 en pacientes con CO.

%CD8(cel/mm³)	CE n (%)	CPS n (%)	AMBAS (CPS+CE) N (%)
<55,2% n=18	5 (27,8)	11 (61,1)	2 (11,1)
>55,2% n=34	7 (20,6)	13 (38,2)	14 (41,2)
TOTAL n=52	12 (23,1)	24 (46,1)	16 (30,8)

P=0,079

B.5.- Cociente CD4/CD8.

En la gráfica podemos observar que no aparece ningún caso de CE cuando el paciente tiene cocientes CD4/CD8 superiores a 1, mientras que la CPS es la variante que predomina tanto en pacientes con cocientes invertidos entre 0,6-1 y en aquellos con cocientes $<0,5$. La mayoría de los pacientes con CO aparecen en pacientes con cocientes invertidos inferiores a 0,5.

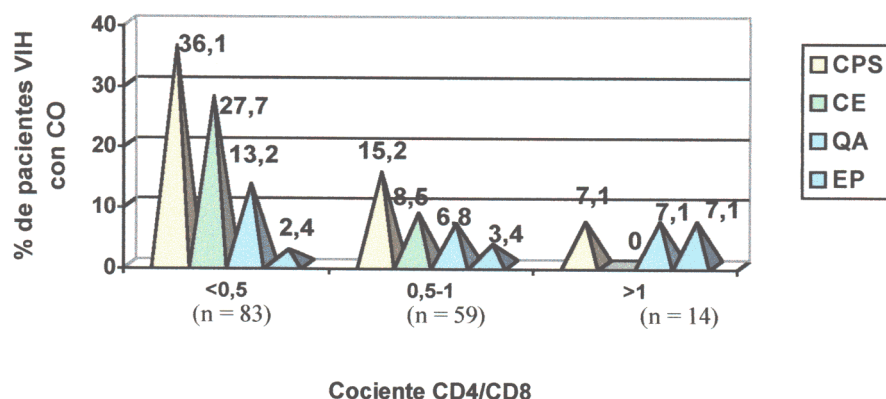


FIGURA 4.26.-FRECUENCIA DE LESIONES DE *CANDIDA* EN RELACION AL COCIENTE CD4/CD8

En la Tabla 4.14 podemos observar como las lesiones combinadas CPS+CE predominan en los pacientes con CO y cocientes invertidos $<0,5$ (41%). La mayoría de las lesiones simples de CPS ó CE también aparecen con cocientes $<0,5$, así como todos los casos de lesiones combinadas CPS+CE. Cuando el cociente es $\geq 0,5$ predomina la CPS (76,9%), no apareciendo ningún caso de combinación de CPS+CE ($p=0,012$).

TABLA 4.14.- Lesiones por *Candida* según el cociente CD4/CD8 en pacientes con CO.

Cociente CD4/CD8	CE n (%)	CPS n (%)	AMBAS (CPS+CE) N (%)
$<0,5$ n=39	9 (23,1)	14 (35,9)	16 (41,0)
$\geq 0,5$ n=13	3 (23,1)	10 (76,9)	0 (0,0)
TOTAL n=52	12 (23,1)	24 (46,1)	16 (30,8)

P=0,012 Test Chi-cuadrado.

B.6.-Carga viral.

En la Figura 4.27 se refleja la distribución por frecuencias de las distintas formas clínicas de CO de forma global respecto al total de la muestra, sin tener en cuenta la presentación multifocal como se expone de la Tabla 4.15. En la gráfica podemos comprobar como la frecuencia más alta de EP aparece en los pacientes con niveles de carga viral indetectable (<500 cop/ml), mientras que la QA predomina en el intervalo 500-10.000 cop/ml. La CE y la CPS van aumentando su frecuencia de aparición de forma proporcional al aumento de los niveles de carga viral.

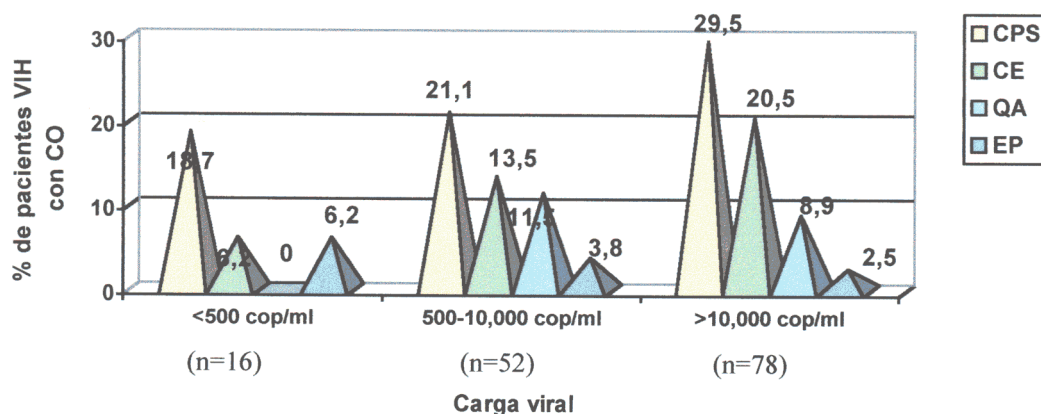


FIGURA 4.27.-FRECUENCIA DE LESIONES DE *CANDIDA* EN RELACION A LA CARGA VIRAL

La CPS es la lesión que predomina en los dos intervalos de carga viral analizados. La mayor parte de los casos de CE, CPS y de AMBAS aparecen cuando la carga viral es ≥ 10.000 cop/ml, es decir con altos niveles de carga viral, aunque los porcentajes de aparición entre los que están con <10.000 cop/ml y aquellos con ≥ 10.000 cop/ml no muestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,3503$). (Tabla 4.15)

TABLA 4.15.- Lesiones por *Candida* según la carga viral en pacientes con CO.

Carga viral (cop/ml)		CE N (%)	CPS N (%)	AMBAS (CPS+CE) n (%)
<10.000	n=16	2 (12,5)	8 (50,0)	6 (37,5)
≥ 10.000	n=32	9 (28,1)	16 (50,0)	7 (21,9)
TOTAL	n=48	11(22,9)*	24 (50,0)	13 (27,1)**

* 1 dato no disponible

** 3 datos no disponible

$p=0,3503$.

A modo de resumen podemos ver en la Tabla 4.16 la relación entre las diferentes variantes clínicas de candidosis oral (CO) con las medias de los parámetros inmunológicos como el recuento de linfocitos CD4, CD8, porcentaje de CD4 y CD8, cociente CD4/CD8 y la media de parámetros virológicos como la carga viral.

Se puede ver que la CPS y la CE son las dos variantes clínicas que parecen tener unos peores valores inmunológicos y cargas virales más elevadas, en comparación con la QA y sobre todo la EP que sería la variante que menos relación tiene con la situación inmunológica del paciente ya que las cifras del recuento/porcentaje de CD4 y CD8 son bastante elevadas y la carga viral es la más baja de las cuatro.

TABLA 4.16 .-RELACIÓN DE LAS LESIONES DE CO CON LAS MEDIAS DE LAS VARIABLES INMUNOLÓGICAS.

Variables inmunológicas y virológicas	CPS (MEDIA \pm D.S.)	CE (MEDIA \pm D.S.)	QA (MEDIA \pm D.S.)	EP (MEDIA \pm D.S.)
CD4%	19,9 \pm 9,7	17,0 \pm 8,1	20,6 \pm 11,0	27,5 \pm 16,9
RECuento CD4	423 \pm 293	380 \pm 245	444 \pm 328	607 \pm 486
CD8%	58,6 \pm 9,7	59,6 \pm 11,2	58,8 \pm 10,9	51,2 \pm 9,9
COC. CD4/CD8	0,39 \pm 0,23	0,33 \pm 0,22	0,42 \pm 0,27	0,62 \pm 0,51
CARGA VIRAL	72.304 \pm 153.840 *	84.062 \pm 181.980 **	32.977 \pm 39.732 ***	13.059 \pm 15.711

* 3 datos no disponibles.

** 4 datos no disponibles.

***3 datos no disponibles.

En la Tabla 4.17 se reflejan los resultados comparativos de medias de los parámetros inmunológicos y virológicos con la presencia de lesiones por *Candida* aisladas o combinadas en los pacientes con CO.

TABLA 4.17.- RELACIÓN ENTRE LESIONES SIMPLES Y COMBINADAS POR *CANDIDA* CON P. INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS EN PACIENTES CON CANDIDOSIS ORAL.

PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS VIROLÓGICOS	CPS (n=24)		CE (n=12)		AMBAS (n=16)	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Recuento CD4	531	± 310	540	± 243	254	± 177
Porcentaje CD4	23,9%	± 9,5%	21,3%	± 8,4%	13,8%	± 6,5%
Porcentaje CD8	55%	± 9,2%	53,9%	± 11,3%	63,9%	± 8,3%
Cociente CD4/CD8	0,5	± 0,3	0,4	± 0,3	0,2	± 0,1
Carga Viral	39.791	± 62.363	27.020	± 22.928	132.328	± 329.852

Así podemos apreciar que cuando las lesiones son aisladas, es decir CPS ó CE, las medias y desviaciones estándar son muy parecidas. Cuando en el mismo paciente aparecen de forma simultánea estas dos lesiones las medias del recuento /porcentaje CD4 y del cociente CD4/CD8 bajan mucho ($p=0,066/p=0,0006$) y ($p=0,041$) y las del porcentaje de CD8 son más altas ($p= 0,0033$). La carga viral tiene una dispersión tan grande que aunque parece que pudiera haber diferencias significativas éstas no son valorables mediante un test de comparación de medias.

4.1.2.4.- RELACIÓN CON VARIABLES MICROBIOLÓGICAS.

A) COLONIZACIÓN ORAL

Del total de pacientes había 46 casos (29,5%) que no presentaron ningún crecimiento de levaduras, es decir no tenían en el cultivo mediante la técnica del enjuague oral concentrado ninguna unidad formadora de colonias (UFC/ml.) y el resto, un 70,5% de los pacientes tenían un cultivo positivo (UFC/ml distinto de cero), es decir colonización oral por *Candida*.

La media de unidades formadoras de colonias (UFC/ml), empleando esta técnica es de 967 ± 1.437 UFC/ml. En los pacientes con lesión clínica de CO fue de 2.135 UFC/ml y en aquellos que no tenían CO fue de 256 UFC/ml.(Tabla 4.19)

A.1.- Sin candidosis clínica.

De los 97 pacientes en los que no se observó ninguna lesión clínica de *Candida*, en 75 (77,3%) presentaban < 300 UFC/ml, y el resto 22 (22,7%) tenían ≥ 300 UFC/ml mediante la técnica de enjuague oral concentrado (Tabla 4.18)

A.2.- Con candidosis clínica.

En casi todos los casos en los que el paciente presentó lesión clínica oral se aisló *Candida*. Así en sólo 3 casos (5,1%) el recuento de UFC fue menor de 300/ml y en el resto un 94,9% aparecieron ≥ 300 UFC/ml.(Tabla 4.18)

TABLA 4.18.-RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE LESIÓN Y EL RECuento DE UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS (UFC/ml).

RECuento UFC/ML	CON CANDIDOSIS		SIN CANDIDOSIS	
	N	%	N	%
<300 UFC/ML	3	5,1	75	77,3
≥ 300 UFC/ML	56	94,9	22	22,7
TOTAL	59	100	97	100

$p=0,001$.(test Chi-cuadrado)

En la Tabla 4.19 podemos observar como las diferencias entre las medias del recuento de UFC/ml. entre los pacientes con lesión de CO y sin ella fueron estadísticamente significativos ($p < 0,01$). También se puede apreciar como un 53,6% de los pacientes sin lesión de CO tenían un cultivo positivo, es decir eran portadores asintomáticos.

TABLA 4.19.-RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS EN PACIENTES CON LESIÓN Y SIN LESIÓN DE CO.

MICROBIOLOGÍA	CON LESION (n=59)	SIN LESION (n=97)
CULTIVO		
MEDIAS DE UFC/ml	2.135 \pm 1.609	256 \pm 649
FROTIS (KOH positivo)	93,2 % (55/59)**	1,03 % (1/97)***
CULTIVO (enjuague\neq0)	98,3% (58/59)*	53,6% (52/97)**** Portadores asintomáticos

$p < 0,01$ (medias de UFC/ml entre pacientes con CO y sin ella).

* Hay un caso negativo en el cultivo (enjuague=0 UFC/ml), que resultó tener lesión clínica de CO.

** Hay 4 pacientes (nº58,72,111,139) en los que no se pudo identificar la presencia de pseudohifas pero que tenían claras lesiones clínicas de CO. Esto podría estar motivado por un error en la toma de la muestra o en su procesamiento y posterior identificación al microscopio óptico.

*** Sólo hay un caso de un paciente sin clara lesión clínica de CO pero con un resultado positivo en el KOH, lo que podría ser un error en el diagnóstico microbiológico o bien que el paciente se encontraba en un estado de infección microbiológica previo a la aparición de las lesiones clínicas.

**** Esto significa que de los pacientes sin lesión hay un 53,6% de ellos que son portadores asintomáticos del hongo.

B).- RELACIÓN ENTRE RECuento UFC/ml Y EL NÚMERO /PORCENTAJE LINFOCITOS CD4.

Para realizar estas comparaciones nos basamos en el punto de corte de 500 UFC/ml que utilizaron Silverman y cols. (1996) para categorizar el recuento de unidades formadoras de colonias.

TABLA 4.20.- ASOCIACIÓN ENTRE EL RECuento DE UFC/ml EN CULTIVO Y EL NÚMERO DE LINFOCITOS CD4 EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.(n=156)

Número CD4/mm ³	N	Cultivo: recuento ≤ 500 UFC/ml n (%)	Cultivo :recuento >500UFC/ml n (%)
<500 CD4	69	32 (46,4)	37 (53,6)
≥500 CD4	87	55 (63,2)	32 (36,8)
TOTAL	156	87 (55,8)	69 (44,2)

p=0,035 (test Chi-cuadrado)

Analizando todos los pacientes del estudio encontramos que a medida que disminuye el número de linfocitos CD4 va aumentando el recuento de unidades formadoras de colonias en cultivo. Así del total de pacientes que tienen ≥ 500 CD4, un 36,8% tienen recuentos de UFC/ml altos, frente a un 53,6% cuando la cifra de CD4 es inferior a 500 cels/mm³.(Tabla 4.20). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0,035).

TABLA 4.21.- ASOCIACIÓN ENTRE EL RECuento DE UFC/ml Y EL NÚMERO DE LINFOCITOS CD4 EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH CON CANDIDOSIS ORAL.(n=59)

Número CD4/mm ³	N	Recuento ≤ 500 UFC/ml n (%)	Recuento >500UFC/ml n (%)
<500 CD4	33	3 (9,1)	30 (90,9)
≥500 CD4	26	2 (7,7)	24 (92,3)
TOTAL	59	5 (8,4)	54 (91,5)

p=1,00 con test exacto de Fisher a dos colas (NS).

La Tabla 4.21 nos muestra que el 90,9% de los pacientes con CO y con cifras < 500 CD4/mm³ tenían recuentos de Unidades formadoras de colonias >500 UFC/ml. No

encontramos diferencias significativas en este caso entre los pacientes con cifras de linfocitos CD4, por encima ó por debajo, de 500 CD4/ml en relación con la colonización oral por *Candida* ($p=1,00$). Sea cual sea el número de linfocitos CD4 de los pacientes con lesiones de CO se pueden apreciar recuentos de unidades de colonias elevados (>500 UFC/ml) en los cultivos realizados.

Del mismo modo que lo que sucedía con el recuento CD4 analizando la relación entre el porcentaje de CD4 y el recuento de colonias en el total de nuestra muestra (Tabla 4.22) se puede observar que si aparecen diferencias significativas ($p=0,026$), observándose una mayor colonización oral por *Candida* en los pacientes con porcentajes $<29\%$ de CD4 frente a aquellos con valores $\geq 29\%$ (51,1% versus 32,7%).

TABLA 4.22.- ASOCIACIÓN ENTRE EL RECuento DE UFC/ml Y EL PORCENTAJE CD4 EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.(n=156)

Porcentaje CD4/mm ³	N	Recuento ≤ 500 UFC/ml. n (%)	Recuento >500 UFC/ml. n (%)
$<29\%$	98	48 (48,9)	50 (51,1)
$\geq 29\%$	58	39 (67,2)	19 (32,7)
TOTAL	156	87 (55,7)	69 (44,2)

$p=0,026$ (test Chi-cuadrado)

Pero al analizar sólo el grupo de pacientes con lesión de CO, nos ocurre lo mismo que con el recuento de CD4 y no se observan diferencias significativas ($p=0,606$) ya que independientemente del porcentaje de CD4 la colonización oral sigue siendo muy elevada en ambos casos, aunque lo es ligeramente superior en aquellos pacientes con $<29\%$ con un 93,1%.

TABLA 4.23.- ASOCIACIÓN ENTRE EL RECuento DE UFC/ml Y EL PORCENTAJE CD4 EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH CON CANDIDOSIS ORAL.(n=59)

Porcentaje CD4/mm ³	N	Recuento ≤ 500 UFC/ml. n (%)	Recuento >500 UFC/ml. n (%)
$<29\%$	43	3 (6,9)	40 (93,1)
$\geq 29\%$	16	2 (12,5)	14 (87,5)
TOTAL	59	5 (8,5)	54 (91,5)

$P=0,606$ con Test exacto de Fisher a 2 colas.

C).- RELACIÓN ENTRE RECuento UFC/ml Y LA CARGA VIRAL.

En la Tabla 4.24 podemos observar que cuando los valores de carga viral son más altos, los recuentos de UFC/ml también aumentan por encima de 500 UFC/ml, pasando de un 35,3% en los pacientes con carga viral <10.000 a un 47,4% en aquellos con carga viral ≥ 10.000 cop/ml. Estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas ($p=0,138$)

TABLA 4.24.- ASOCIACIÓN ENTRE LAS UFC/ML Y LA CARGA VIRAL EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH (n=156).

Carga Viral (cop/ml)	N	≤ 500 UFC/ml n (%)	>500 UFC/ml n (%)
<10.000	68	44 (64,7)	24 (35,3)
≥ 10.000	78	41 (52,6)	37 (47,4)
TOTAL	146*	85 (58,2)	61 (41,8)

*Hay 10 datos no disponibles
 $p = 0,138$ (NS, test Chi-cuadrado)

Del mismo modo en la tabla 4.25 no podemos apreciar diferencias entre la carga viral y la colonización oral por *Candida* en los pacientes con CO ($p=0,399$). Independientemente de la carga viral estos pacientes tienen una alta colonización oral por *Candida*.

TABLA 4.25.- ASOCIACIÓN ENTRE LAS UFC/ML Y LA CARGA VIRAL EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH CON CANDIDOSIS ORAL (n=59).

Carga Viral (cop/ml)	N	≤ 500 UFC/ml n (%)	>500 UFC/ml n (%)
<10.000	20	1 (5,0)	19 (95,0)
≥ 10.000	35	5 (14,3)	30 (85,7)
TOTAL	55	6 (10,9)	49 (89,1)

*Hay 4 datos no disponibles
 $p=0,399$ (NS test exacto de Fisher a 2 colas).

D) RELACIÓN RECuento UFC/ml CON VARIANTES CLÍNICAS CO.

No hemos encontrado diferencias significativas en los recuentos de UFC/ml entre los diferentes variantes clínicas de CO. La EP es la variante clínica que menor colonización tiene con una media en el recuento de 1.832 UFC/ml. en el cultivo (Tabla 4.26).

TABLA 4.26 .- RELACION ENTRE RECuento UFC/ml. CON LESIONES ORALES

TIPO DE LESION DE CO	CULTIVO (Enjuague oral concentrado) Media UFC/ml \pm Desviación estándar
CPS (n=40)	2.151 \pm 1.384
CE (n=28)	2.173 \pm 1.548
QA* (n=16)	2.364 \pm 1.714
EP (n= 5)	1.832 \pm 1.348

* Los 16 casos de QA tenían frotis KOH LB positivos. No se pudo cuantificar en los pacientes con lesión aislada de queilitis angular el recuento de unidades formadoras de colonias, así pues el dato que aparece es la cifra de UFC/ml. de saliva que resultó de emplear la Técnica del enjuague oral concentrado para cuantificar las colonias intraorales del hongo.

No hemos encontrado diferencias significativas en los recuentos de UFC/ml entre los pacientes con lesiones aisladas de CPS y CE, ni en aquellos que presentaban ambas lesiones de forma simultánea.(Tabla 4.27)

TABLA 4.27.- RELACIÓN ENTRE RECuento UFC/ml. CON FORMAS AISLADA Y COMBINADAS DE CPS Y CE.

Variante clínica	CULTIVO (Enjuague oral concentrado) Media UFC/ml. \pm Desviación estándar
CPS	2.168 \pm 1.561
CE	2.237 \pm 2.046
AMBAS	2.126 \pm 1.114

TABLA 4.28.-RELACIÓN LESIONES AISLADAS Y COMBINADAS MÁS IMPORTANTES CON EL RECuento DE UFC/ml.

ENJUAGE	CE n (%)	CPS n (%)	AMBAS n (%)
<500 UFC/ml n= 3	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
>500 UFC/ml n=49	11 (22,4)	23 (46,9)	15 (30,6)
N = 52	N = 12	N = 24	N = 16

Los recuentos de UFC/ml bajos (<500 UFC/ml) y altos (>500) tenían proporciones muy parecidas de lesiones eritematosas (CE) o pseudomembranosa (CPS). Sin embargo parece haber una tendencia a presentar unas cifras de UFC/ml mayores en el caso de las lesiones pseudomembranosas (CPS) frente a las lesiones eritematosas(CE).

E).-RELACIÓN RECuento UFC/ml. CON FROTIS LENGUA Y PALADAR.

Relacionando la toma de KOH de la lengua y del paladar con el resultado del cultivo obtenido mediante enjuague oral concentrado hemos podido comprobar la diferencia entre las medias y las medianas de los cultivos, siendo casi el doble el recuento de las UFC/ml. entre los resultados del KOH de la lengua frente a los del paladar. Es decir la lengua es una zona de mayor colonización oral por *Candida*.($p < 0,05$)

TABLA 4.29.- RELACIÓN FROTIS PALADAR Y LENGUA CON CULTIVO (UFC/ml)

FROTIS/CULTIVO	MEDIA \pm D. S.(UFC/ml)	MEDIANA
KOH PALADAR*	1.039 \pm 1.100	665
KOH LENGUA**	2.220 \pm 1.654	1.550

($p < 0,05$ t de Student)

* KOH positivo sólo en el paladar.

** KOH positivo sólo en lengua.

F) ESPECIES *CANDIDA*.

De los 156 pacientes de nuestro estudio el 35,3% tenían colonización por *C. albicans*, el 17,3% por especies *no-albicans*, el 8,3% tenían ambas tipos y en un 39,1% no se pudo identificar ningún hongo.(Figura 4.28)

F.1.- Sin candidosis clínica.

De ellos, en 19 (19,6%) se identificó *C. albicans*, y en 15 (15,5%) otras especies de *Candida*, y en 4 (4,1%) ambas. En 59 casos (60,8%) no creció ningún hongo.

F.2.- Con candidosis clínica.

En 36 casos (61%) creció *C. albicans*, en 12 (20,3%) crecieron otras especies de *Candida* y en 9 casos (15,2%) crecieron ambas. Sólo hubo 2 pacientes en los que no creció ninguna especie de *Candida* (3,4%).

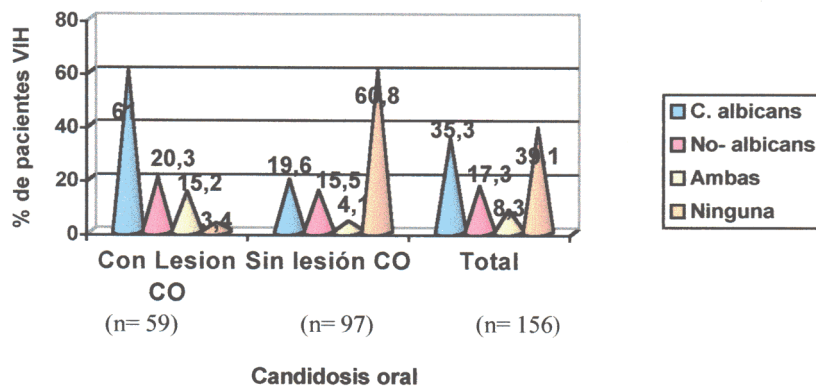


FIGURA 4.28.- RELACION ENTRE ESPECIES DE CANDIDA CON LA PRESENCIA DE LESION DE CO.

F.3.- Relación especies *Candida* con variantes clínicas CO.

En todas las variantes clínicas se observa un claro predominio de la *C. albicans*. El porcentaje más alto de especies *no-albicans* aparece en la CE con un 25%, y también hay que resaltar que en un 20% e los casos de EP no se pudo identificar ningún hongo con esta prueba de ALBICANS ID.

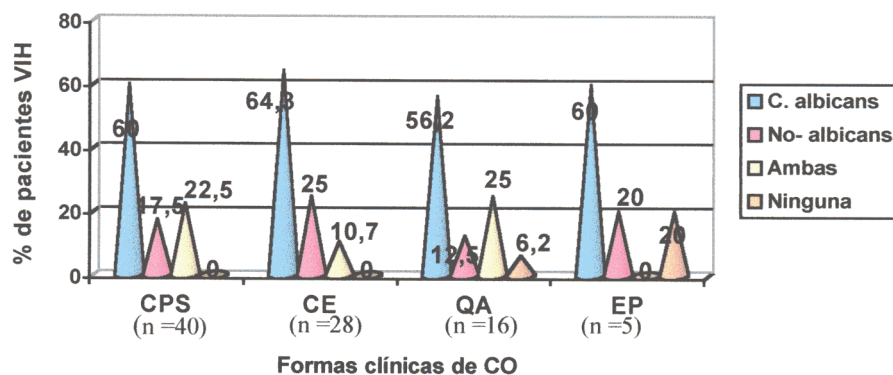


FIGURA 4.29.- RELACION DE LAS ESPECIES DE CANDIDA CON LAS VARIANTES CLÍNICAS

La variante eritematosa (CE) tiene el porcentaje más alto de *C. albicans*, y ningún caso de aparición simultánea de especies *albicans* y *no- albicans*. Salvo este dato no se aprecian diferencias entre las especies de *Candida* en cuanto a la aparición e lesiones combinadas de CPS +CE.

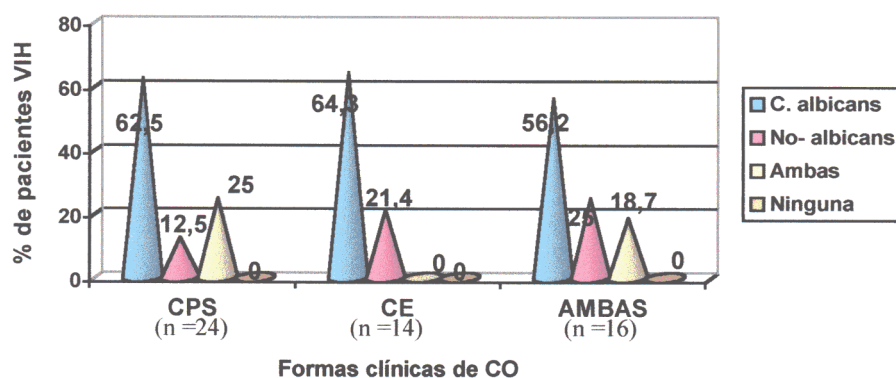


FIGURA 4.30.-- RELACION DE LAS ESPECIES DE CANDIDA CON LAS VARIANTES CLÍNICAS

F.4.- Relación con variables inmunológicas y virológicas.

Para relacionar las especies de *Candida* con estos parámetros hemos realizado tres tablas en función de si estaban colonizados por *C. albicans*, especies *no-albicans* y ambas y hemos comparado a los pacientes que tenían lesión de CO con los que no, para encontrar posibles diferencias.

TABLA 4.30.- RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS EN PACIENTES CON LESIÓN DE CO Y SIN ELLA Y CON COLONIZACIÓN ORAL POR *C. ALBICANS* (n =55)

VALORES	CON LESIÓN CO (n=36)	SIN LESIÓN CO (n=19)	Valor de p (t de Student)
RECUENTO CD4	443 ± 288	583 ± 265	P=0,083
PORCENTAJE CD4	19,7 ± 9,7	25,9 ± 10,6	P=0,033
PORCENTAJE CD8	57,6 ± 10,5	52,9 ± 13,6	P=0,160
CARGA VIRAL*	51.446 ±135.694	24.421 ± 45.832	NS*

* Los resultados de carga viral no son significativos (NS) debido a la alta dispersión de los valores.

Los pacientes con lesión de CO y que están colonizados por *C. albicans* muestran valores de recuento/porcentaje de linfocitos CD4 menores que los que no tienen lesión de CO y valores porcentuales de linfocitos CD8 y de carga viral mayores. Solamente se pudieron apreciar diferencias significativas en los porcentajes de CD4 con una $p=0,033$.

TABLA 4.31.- RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS EN PACIENTES CON LESIÓN DE CO Y SIN ELLA Y CON COLONIZACIÓN ORAL POR ESPECIES *NO- ALBICANS* (n=27)

VALORES	CON LESIÓN CO (n=12)	SIN LESIÓN CO (n=15)	VALOR DE P (t de Student)
RECuento CD4	567 ± 246	571 ± 247	P=0,967
PORCENTAJE CD4	22,6 ± 6,8	25,6 ± 9,4	P=0,361
PORCENTAJE CD8	56,6 ± 8,6	51,6 ± 10,5	P=0,194
CARGA VIRAL	100.677 ± 162.127*	38.149 ± 74.066**	NS

* 2 datos no disponibles.

** 1 dato no disponible.

En este caso parecen existir diferencias que no fueron significativas sólo en la carga viral y en el % CD8 entre los pacientes con CO y sin ella colonizados por especies *no-albicans*. Los valores del recuento/porcentaje de CD4 aún siendo menores en los pacientes con lesión clínica de CO son muy similares.

TABLA 4.32.- RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS EN PACIENTES CON LESIÓN DE CO Y SIN ELLA Y CON COLONIZACIÓN ORAL POR ESPECIES *NO- ALBICANS* y *C. ALBICANS* (AMBAS) (n=13)

VALORES	CON LESIÓN CO (n=9)	SIN LESIÓN CO (n=4)
RECuento CD4	429 ± 302	448 ± 208
PORCENTAJE CD4	23,8 ± 12,2	22,8 ± 13,6
PORCENTAJE CD8	56,3 ± 12,4	51,4 ± 11,0
CARGA VIRAL	36.946 ± 43.262	40.921 ± 68.662*

* 1 dato no disponible.

Cuando analizamos los datos en los pacientes que presentaban colonización oral por AMBAS especies, las diferencias se hacen inapreciables posiblemente por que la muestra disminuye mucho y la aplicación del test de Student puede no ser válido (n=13)

4.2.-Epidemiología analítica.

En este apartado recopilaremos todos los datos hasta ahora vistos en cuanto a la relación de la candidosis oral con las variables demográficas (edad, sexo, mecanismos de transmisión y diagnóstico de VIH), con los factores de riesgo (alcohol, tabaco y hábitos tóxicos, antifúngicos, antirretrovirales...); variables inmunológicas (recuento/porcentaje CD4, recuento/porcentaje CD8, cociente CD4/CD8), variables virológicas (carga viral) y variables microbiológicas (KOH, Enjuague oral, especies *Candida*).

Para ello se realizarán análisis estadísticos bivariantes mediante Chi-cuadrado o Test exacto de Fisher cuando correspondía y/o Test de Chi-cuadrado de tendencias y en los casos donde era necesario la comparación de medias se empleó el Test de Student.

4.2.1.- RELACIÓN CANDIDOSIS ORAL CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

TABLA 4.33.- RELACIÓN DE LA CO CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

Variable	Categoría	Pacientes con CO.		Valor p (Chi-cuadrado)
		N	(%)	
Sexo	Hombres	43/113	(38,0)	0,923
	Mujeres	16/43	(37,2)	
Edad	<35 años	35/66	(53,0)	0,001
	≥35 años	24/90	(26,6)	
Mecanismo Transmisión	UDI	29/52	(55,8)	0,010
	Homosex.	24/81	(29,6)	
	Heterosex.	6/21	(28,6)	
	Desc/ P. accid.	0/2	(0,0)	

Podemos ver como un 53% de los pacientes menores de 35 años tienen alguna lesión de candidosis oral, por tan sólo un 26,6% de aquellos con 35 años ó más. También se aprecia en esta Tabla como el 55,8% de los UDI tienen CO frente a un 29,6% y un 28,6% en el grupo de Homosexuales y Heterosexuales respectivamente.

4.2.2.-RELACIÓN CANDIDOSIS ORAL CON VARIABLES FACTORES DE RIESGO.**TABLA 4.34.-RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE CO. CON VARIABLES DE RIESGO.**

Variable	Categoría	Pacientes con CO.		Valor p (Chi-cuadrado)
		n	(%)	
Tabaco	0	10/53	(18,8)	< 0,01
	<20cigarros	13/36	(36,1)	
	≥20cigarros	36/67	(53,7)	
Alcohol	0	25/61	(40,9)	0,034
	<80gr/d	22/75	(29,3)	
	≥80gr/d	12/20	(60,0)	
Prótesis	Sí	5/17	(29,4)	0,523
	No	54/139	(38,8)	
Antirretroviral	No	54/141	(38,3)	0,706
	Sí	5/15	(33,3)	
Metadona	No	55/149	(36,9)	0,281
	Sí	4/7	(57,2)	
Antifúngicos previos	No	45/127	(35,4)	0,015
	Sí	14/29	(48,3)	
Hábitos Tóxicos	Fuma	19/34	(55,8)	< 0,01
	Bebe	4/26	(15,4)	
	Fuma +bebe	30/69	(43,5)	
	Ninguno	6/27	(22,2)	
Año Diagnóstico	>5 años	29/57	(50,8)	0,029
	92-97	14/52	(26,9)	
	año 97-98	16/47	(34,0)	
Total pacientes CO/ VIH: 59 / 156 (37,8%)				

Los pacientes que sólo fuman tienen un porcentaje más alto de CO, que aquellos que sólo beben o tienen ambos hábitos. El tabaco pues parece ser un factor predisponente para la aparición más importante que el alcohol. La administración de antirretrovirales y de metadona no afectan a la aparición de CO en estos pacientes. La administración de antifúngicos previos si podría predisponer a los pacientes que los hubieran recibido en el pasado, a tener CO recidivante en el futuro. La presencia de prótesis removible sólo afectaría a los casos de EP.

4.2.3.-RELACIÓN ENTRE LA CANDIDOSIS ORAL CON VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS.

TABLA 4.35.—RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE CO Y VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS.

Variable	Categoría	Pacientes con CO.		Valor p (Chi-cuadrado)
		n	(%)	
Estadio	A	8/87	(9,2)	< 0,01
	B	49/63	(77,7)	
	C	2/6	(33,3)	
CD4 Totales	<200 cel/mm ³	11/19	(57,9)	0,041
	200-499 cel/mm ³	22/50	(44,0)	
	≥500 cel/mm ³	26/87	(29,9)	
CD4P	<14%	12/25	(48,0)	0,113
	14-28%	31/73	(42,5)	
	≥29%	16/58	(27,6)	
Cociente CD4/CD8	<0,5	39/83	(46,9)	0,022
	0,6-1,0	18/59	(30,5)	
	>1,0	2/14	(14,3)	
CD8 totales(mediana)	<1.138	29/78	(37,2)	0,869
	>1.138	30/78	(38,4)	
CD8P (mediana)	<55,2 %	23/79	(29,1)	0,023
	> 55,2%	36/77	(46,7)	
Carga viral ²	<500cop/ml	4/16	(25,0)	0,144
	500-10.000cop/ml	16/52	(30,7)	
	>10.000cop/ml	35/78	(44,8)	
Carga viral	<500cop/ml	4/16	(25,0)	0,349
	500-10.000	16/52	(30,7)	
	10.000-30.000	15/37	(40,5)	
	>30.000	20/41	(48,8)	

Los pacientes que se encuentran en el estadio B de la Clasificación de la infección por VIH del CDC(1993), junto a aquellos con <200 CD4/mm³, con cocientes CD4/CD8 <0,5, con >55,2% CD8 tienen porcentajes más altos de CO estadísticamente significativos.

También se puede observar en la Tabla 4.35 una tendencia mayor a presentar CO a medida que disminuye el porcentaje de CD4 y aumentan los valores de carga viral, que no son significativas con el Test de Chi-cuadrado. En este caso aplicaremos más adelante el Test de Chi-cuadrado de tendencias.

4.2.4.-RELACION ENTRE LA CANDIDOSIS ORAL CON VARIABLES MICROBIOLÓGICAS.

TABLA 4.36.- RELACIÓN ENTRE LA CO Y LAS VARIABLES MICROBIOLÓGICAS

Variable	Categoría	Pacientes con CO.		Valor p (Chi-cuadrado)
		N	(%)	
KOH	0	4/100	(4,0)	<0,01
	1	56/56	(100,0)	
Enjuague	≤ 500 UFC/ml	5/87	(5,7)	< 0,01
	>500 UFC/ml.	54/69	(78,3)	
Enjuague2	<300 (media)	3/78	(3,8)	< 0,01
	300-1.500	21/39	(53,8)	
	>1.500	35/39	(89,7)	
Especie <i>Candida</i>	AL	36/55	(65,4)	0,185
	SP	12/27	(44,4)	
	AS	9/13	(69,2)	
	NO	2/61	(3,3)	

En nuestro caso todos los pacientes con un KOH=1, es decir con presencia de hifas o pseudohifas en el frotis citológico, presentaban CO (Tabla 4.36). Del mismo modo los porcentajes de aparición de esta lesión son mayores a medida que aumentan las cifras de unidades formadoras de colonias en el cultivo (UFC/ml).

También podemos observar como cuando aparecen especies de *C. albicans* o asociaciones de *C. albicans* con especies *no-albicans* aumenta la presencia de CO aunque no encontramos diferencias significativas.

Posteriormente a este estudio mediante el Test de Chi-cuadrado analizamos las variables que mostraban una tendencia en su relación con la variable principal mediante el test de Chi-cuadrado de tendencias, para poder incluir dentro de los modelos finales de regresión logística múltiple todas aquellas variables inmunológicas y virológicas estadísticamente significativas o próximas a la significación y poder compararlas con otros factores predisponentes como edad, tabaco, alcohol, enjuague, mecanismos de transmisión, etc.(Tabla 4.37)

4.2.5.- ESTUDIO CON TEST CHI-CUADRADO DE TENDENCIAS Y T DE STUDENT PARA COMPARACIÓN DE MEDIAS.

TABLA 4.37.- ESTUDIO BIVARIANTE CON LA PRUEBA DE CHI –CUADRADO DE TENDENCIAS.

VARIABLE	CATEGORÍA	ODSS RATIO (OR)	P TENDENCIAS*/p NORMAL (CHI-CUADRADO)	
Tabaco	0	1,00	0,0001	< 0,01
	<20	2,43		
	≥20	4,99		
Alcohol	0	1,00	0,539	0,034
	<80	0,60		
	≥80	2,16		
CD4 totales	≥500	1,00	0,012	0,041
	200-499	1,84		
	<200	3,23		
CD4 %	≥29%	1,00	0,046	0,113
	14-28%	1,94		
	<14%	2,42		
Cociente CD4/CD8	>1	1,00	0,006	0,022
	0,5-1	2,63		
	<0,5	5,32		
Carga viral(Vir2)	<500	1,00	0,056**	0,144
	500-10.000	1,33		
	>10.000	2,44		

* En negrita los resultados significativos en el Test de Chi-cuadrado de tendencias ($p < 0,05$)

** La variable carga viral (Vir2) será incluida en el análisis de regresión logística múltiple por dar un valor cercano a $p < 0,05$

La carga viral, no mostraba significación en el test Chi-cuadrado, aunque si se observa una clara tendencia, de mayor aparición de CO en pacientes, a medida que aumenta la carga viral. El OR más alto aparece con una carga viral superior a 10.000 copias/ml (OR = 2,44), estando cercano a la significación ($p = 0,056$).

Esto mismo sucede con el porcentaje de CD4, en donde podemos apreciar que en los pacientes con <14% el OR de presentar CO es de 2,42 ($p = 0,046$).

En las variables tabaco, recuento CD4 y cociente CD4/CD8 se confirma la tendencia observada con el Test de Chi-cuadrado normal, dando el mayor OR en las categorías ≥20 cig./d., <200 CD4/mm³, y <0,5 CD4/CD8.

La variable alcohol no mostró una mayor tendencia a la aparición de CO en función de la cantidad ingerida, ya que el OR de tener CO en la categoría de <80 g/d. resultó ser inferior al valor de referencia tomado en 0 g alcohol/d., dando un valor de p de tendencias mediante Chi-cuadrado no significativa ($p = 0,539$).

En la Tabla 4.38 hemos aplicado un Test de Student de comparación de medias entre las variables inmunológicas y virológicas que hemos estudiado en relación con la presencia o no de lesión por *Candida*.

TABLA 4.38.-MEDIAS DE VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS CON LA PRESENCIA DE CO EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.

Parámetros inmunológicos viroológicos	CON LESIÓN DE CO	SIN LESIÓN DE CO	Valor P
MEDIA CD4%	21,6% \pm 10,2%	26,6% \pm 10,6	0,0041
MEDIA CD4	486 \pm 303	603 \pm 275	0,0149
MEDIA CARGA VIRAL	56.254 \pm 128.292 med =16.260	29.013 \pm 62.238 med= 6.980	0,0876
MEDIA CD8 %	56,6% \pm 10,5%	52,1% \pm 11,8%	0,0187
MEDIA CD8	1.239 \pm 570	1.338 \pm 1.170	0,5463
MEDIA CD4/CD8	0,4 \pm 0,3	0,6 \pm 0,4	0,0062

*En negrita resultados significativos mediante Test de Student de comparación de medias ($p < 0,05$)

Las medias en el recuento/porcentaje de linfocitos CD4 y del cociente CD4/CD8 son significativamente menores en los pacientes con lesión de CO. Los pacientes con CO también tienen medias más altas en el porcentaje de CD8 que son también estadísticamente significativas.

Las medias de carga viral y del recuento de linfocitos CD8 no mostraron diferencias significativas, aunque en el caso de la carga viral tanto la media como la mediana, que sería en este caso un valor más fiable debido a la gran dispersión que sufre esta variable, dan valores más altos en los pacientes con CO.

4.2.6.-RESUMEN DE FACTORES ASOCIADOS DE FORMA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA A CANDIDOSIS ORAL EN EL ESTUDIO BIVARIANTE.

En la tabla 4.39 se resumen todas las variables asociadas de forma significativa con la aparición de CO, en pacientes infectados por el VIH mediante la prueba de la Chi-cuadrado. La prevalencia total de CO es de un 37,8% del total de pacientes de nuestro estudio.

Así se puede apreciar que la CO aparece con más frecuencia en los pacientes menores de 35 años, usuarios de drogas inyectadas (UDI), en aquellos que consumen ≥ 20 cigarrillos al día ó beben ≥ 80 gr/alcohol al día.

También es más prevalente cuando el recuento de CD4 es inferior a 200 cels/mm³, ó cuando el porcentaje de CD8 es mayor de 55,2% y el cociente CD4/CD8 es menor de 0,5. Si el paciente ha tomado antifúngicos anteriormente también es más probable que desarrolle CO en el futuro, así como si el paciente se encuentra en el estadio B de la clasificación del CDC (1993), ó si se observa un recuento superior a 1.500 UFC/ml. en el cultivo mediante la técnica del enjuague oral concentrado.

TABLA 4.39.-FACTORES ASOCIADOS A CO DE FORMA SIGNIFICATIVA EN EL ESTUDIO BIVARIANTE.

Variable	Categoría	Pacientes con CO.		Valor p (Chi-cuadrado)
		n	(%)	
Edad	<35 años	35/66	(53,0)	0,001
	≥35 años	24/90	(26,6)	
Mecanismos Transmisión	UDI	29/52	(54,7)	0,010
	Homosex.	24/81	(29,6)	
	Heterosex.	6/21	(28,6)	
	Desc/ P. accid.	0/2	(0,0)	
Tabaco	0	10/53	(18,8)	<0,01
	<20cigarros	13/36	(36,1)	
	>20cigarros	36/67	(53,7)	
Alcohol	0	25/61	(40,9)	0,034
	<80gr/d	22/75	(29,3)	
	>80gr/d	12/20	(60,0)	
CD4 Totales	<200 cel/mm ³	11/19	(57,9)	0,041
	200-499 cel/mm ³	22/50	(44,0)	
	≥500 cel/mm ³	26/87	(29,9)	
Cociente CD4/CD8	<0,5	39/83	(46,9)	0,022
	0,5-1,0	18/59	(30,5)	
	>1,0	2/14	(14,3)	
CD8 P	<55,2	23/79	(29,1)	0,023
	>55,2	36/77	(46,7)	
Antifúngicos previos	No	45/127	(35,4)	0,015
	Sí	14/29	(48,3)	
Hábitos Tóxicos	Fuma	19/34	(55,8)	< 0,01
	Bebe	4/26	(15,4)	
	Fuma +bebe	30/69	(43,5)	
	Ninguno	6/27	(22,2)	
Estadio	A	8/87	(9,2)	< 0,01
	B	49/63	(77,7)	
	C	2/6	(33,3)	
Enjuague	≤500 UFC/ml	5/87	(5,7)	< 0,01
	>500 UFC/ml.	54/69	(78,3)	
Enjuague2	<300 UFC	3/78	(3,8)	< 0,01
	300-1.500	21/39	(53,8)	
	>1.500	35/39	(89,7)	
Total pacientes CO/ VIH:		59 / 156	(37,8%)	

* Test de Fisher.

En negrita se resaltan los resultados estadísticamente significativos con un valor de p<0,05.

4.3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Inicialmente incluimos en el modelo todas las variables independientes que fueron estadísticamente significativas o cercanas a la significación en los análisis bivariantes realizados anteriormente. Se fueron sacando del modelo una a una a aquellas que estaban más lejanas de la significación estadística hasta llegar al modelo final que es el expuesto en la Tabla 4.40 donde aparecen aquellos factores que se relacionan con la presencia de CO en estos pacientes. También realizamos otros dos modelos independientes en donde la variable resultado era una variante clínica de CO, en el modelo 2 era la CPS y en el modelo 3 era la CE para valorar las diferencias en cuanto a los factores predisponentes que pueden relacionarse con la aparición de estas variantes.

TABLA 4.40.-MODELO 1: RELACIÓN FACTORES DE RIESGO CON LA PRESENCIA DE CANDIDOSIS ORAL EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.

Variables	Categoría	OR	IC-95%	P
CD4P	≥29 %	1,00	-	-
	14-28%	2,37	0,92 - 6,13	0,0749
	<14%	4,98	1,27 - 19,51	0,0212
CARGA VIRAL	<500 cop/ml	1,00	-	-
	500-10.000	2,23	0,47 - 10,53	0,3124
	>10.000	11,36	2,17 - 59,40	0,004
EDAD	≥35 años	1,00	-	-
	<35 años	4,37	1,83 - 10,42	0,0009
TABACO	0	1,00	-	-
	<20 cig/d	2,34	0,72 - 7,56	0,1565
	≥20cig/d	8,63	2,74 - 27,19	0,0002
MECANISMO TRANSMISIÓN	HETERO	1,00	-	-
	UDI	10,18	2,22 - 46,65	0,0028
	HOMO	2,42	0,63 - 9,33	0,2009

En esta Tabla podemos comprobar como cargas virales > 10.000 cop/ml, porcentajes de CD4 < 14% son las dos variables inmunológicas y virológicas más relacionadas con la aparición de CO en pacientes infectados por el VIH con OR de 11,36 y 4,98 respectivamente.

Estar incluido dentro del grupo de Usuarios de Drogas Inyectadas (UDI) con un OR de 10,18, tener <35 años con una OR de 4,37 y fumar ≥ 20 cigarrillos/día con una OR de 8,63 también serían importantes factores predisponentes de padecer CO en los pacientes infectados por el VIH.

Según este modelo la variable que se asocia de forma más importante con la presencia de CO en estos pacientes sería tener una carga viral superior a 10.000 cop/ml con un OR de 11,36, seguida de la vía de transmisión UDI, fumar más de un paquete de cigarrillos al día, tener porcentajes de CD4 <14% y ser menor de 35 años

Así pues, como ya mencionamos anteriormente creímos interesante ver si aparecían diferencias entre las diferentes variantes clínicas de CO y realizamos dos modelos de regresión logística independientes para la CPS y la CE.

TABLA 4.41.-MODELO 2: RELACIÓN FACTORES DE RIESGO CON LA APARICIÓN DE CANDIDOSIS PSEUDOMEMBRANOSA (CPS).

Variables	Categoría	OR	IC 95%	P
CD4P	$\geq 29\%$	1,00	-	-
	14-28%	2,99	1,07 - 8,41	0,0373
	<14%	6,28	1,59 - 24,76	0,0086
CARGA VIRAL	<500 cop/ml	1,00	-	-
	500-10.000	1,33	0,26 - 6,72	0,7315
	>10.000	4,10	0,79 - 21,39	0,0937
TABACO	0	1,00	-	-
	<20 cig/d	2,32	0,60 - 8,99	0,2218
	≥ 20 cig/d	11,69	3,36 - 40,72	0,0001
MECANISMO TRANSMISIÓN	HETERO	1,00	-	-
	UDI	3,36	0,74 - 15,30	0,1178
	HOMO	1,25	0,30 - 5,21	0,7548

En este caso el alto consumo de tabaco ≥ 20 cigarrillos al día con un OR de 11,69 y el porcentaje de CD4 <14% y entre 14-28% con unas OR de 6,28 y 2,99 respectivamente, serían las dos variables que más se relacionarían con la aparición de la variante pseudomembranosa (CPS) en los pacientes infectados por el VIH.

TABLA 4.42.-MODELO 3: RELACIÓN FACTORES DE RIESGO CON LA APARICIÓN DE CANDIDOSIS ERITEMATOSA (CE)

Variables	Categoría	OR	IC 95%	P
CD4P	≥29 %	1,00	-	-
	14-28%	2,52	0,62 – 10,21	0,1942
	<14%	19,25	3,92 – 94,51	0,0003
CARGA VIRAL	<500 cop/ml	1,00	-	-
	500-10.000	5,12	0,39 – 66,73	0,2127
	>10.000	10,18	0,80 – 129,33	0,0735
ALCOHOL	0	1,00	-	-
	<80 gr/d	1,83	0,54 – 6,26	0,3338
	≥80 gr/d	5,28	1,10 – 25,29	0,0372
MECANISMO TRANSMISIÓN	HETERO	1,00	-	-
	UDI	10,88	0,96 - 123,18	0,0538
	HOMO	5,03	0,52 - 48,57	0,1625

En la Tabla 4.42 vemos como en este caso y a diferencia de la variante pseudomembranosa (CPS), el alto consumo de alcohol por encima de 80 gramos al día con un OR de 5,28, y el porcentaje de CD4 <14% con un OR de 19,25 serían los factores influyentes más importantes en el aparición de la variante eritematosa (CE).

En ambos modelos independientes la carga viral no muestra valores estadísticamente significativos aunque parece estar más cercana de la significación en el caso de la variante eritematosa (CE).

5.-DISCUSIÓN

5.-DISCUSIÓN.

5.1.-Datos Generales de Infección por VIH.

En nuestro estudio podemos observar que la vía de transmisión más frecuente es la vía homosexual, con un 51.9%. Los UDI o exUDI representan en nuestro estudio un 33,3% de los casos. En el caso del grupo que admitía relaciones heterosexuales como mecanismo de transmisión, en nuestra muestra aparece en un 13,5%.

Esto se debe en gran parte a las peculiaridades a las que hemos aludido anteriormente ya que el Centro Sanitario Sandoval es una clínica ambulatoria de Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) al que acuden una gran mayoría de pacientes que pertenecen a grupos o prácticas sexuales de riesgo, es decir un alto porcentaje de pacientes homosexuales masculinos y secundariamente heterosexuales con antecedentes de consumo de drogas inyectadas (UDI) y sus respectivas parejas sexuales hombres y/o mujeres.

Al ser un Centro gratuito y donde la confidencialidad y anonimato están garantizados el paciente se sincera con el tiempo con los médicos y ATS del Centro descubriéndose las verdaderas vías de transmisión que provocaron la infección por el VIH. Con lo cual en nuestra opinión creemos que estos datos de infección por VIH, no de casos de SIDA, pueden ser muy útiles como complemento a los obtenidos en otros Centros Hospitalarios, aunque en ningún modo comparables con los datos regionales y nacionales que registran únicamente los casos de SIDA.

La proporción de pacientes infectados por pinchazo accidental o cuyo mecanismo de transmisión es desconocido en nuestra muestra es de un 1,3%. Es muy probable que en estos casos en los que no se conoce exactamente la vía de transmisión, pudiera tratarse de pacientes con relaciones heterosexuales de riesgo no identificadas ya que estas prácticas son las más difíciles de determinar.

Como hemos visto hasta ahora la población objeto de nuestro estudio presenta altas tasas de transmisión por relaciones homosexuales. Debido a este hecho la infección queda más limitada al colectivo masculino y la proporción de mujeres afectadas es, por lo tanto menor. Así en nuestro estudio la proporción hombre –mujer se sitúa en un 2,6-1, con un 72,4% de hombres frente a un 27,6% de mujeres.

Es necesario recordar que nosotros estamos recogiendo datos de pacientes infectados por el VIH y en estadios asintomáticos o sintomáticos pre-SIDA (estadios A y B) y es ahí donde encontramos las cifras tan altas de infección en pacientes homosexuales y heterosexuales.

Este alto porcentaje de pacientes con transmisión por relaciones homosexuales de nuestro estudio con un 51,9 % del total de la muestra coincidiría con otros autores como Nielsen y cols. (1994) en la que los 84 pacientes de su estudio eran homosexuales o los de Mc Carthy (1991) con un porcentaje del 77,5%, Sangeorzan (1994) con un 82,9%, y Felix y Wray (1993) con un 44,6%.

Así pues nuestra alta tasa de homosexuales coincidiría más con la distribución predominante en Europa donde este mecanismo de transmisión es el más prevalente, siempre puntualizando que nuestra muestra se compone mayoritariamente de pacientes infectados por el VIH en un Centro de ETS no hospitalario y principalmente en estadios A y B.

La edad media de los pacientes con infección por el VIH es de 33,8 años \pm 6,9 y el rango en el que se han comprendido las edades es de 23-64 años, muy similar a la que presentan otros estudios y que oscila entre 30-40 años. (McCarthy y cols., 1991; Nielsen y cols., 1994; Fetter y cols., 1993; Ceballos y cols., 1996A)

En nuestro estudio nos encontramos con una población en la que el 66% de los pacientes fumaban (de ellos un 42,9% más de 20 cigarrillos /día), y un 60,9% consumían algún tipo de bebida alcohólica (de ellos un 12,8% bebían \geq 80 gramos/alcohol al día). Agrupando ambos hábitos nos encontramos como un 44,2% de nuestros pacientes fuman y beben y tan sólo un 17,3 % no tienen ningún hábito.

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra, un 55,8 % se incluyen dentro del estadio A (A1,A2,A3) de la clasificación del CDC de Atlanta (1993), lo que explicaría que una gran parte de los pacientes que acuden a este Centro sean portadores asintomáticos del VIH y que acuden por vez primera a un centro médico. Sólo un 3,8 % están en un estadio C, y cumplirían los criterios de SIDA utilizados en Europa. La media del recuento de linfocitos CD4 fue de 559 ± 291 cels/mm³ y del porcentaje de CD4 de $24,7 \pm 10,7\%$. La media del cociente CD4/CD8 fue de $0,5 \pm 0,3$ y la de carga viral fue de 39.275 ± 93.364 . Debido a la gran dispersión que aparece en los resultados de la carga viral creemos más fiable el dato de

la mediana que fue de 11.195 cop/ml que a pesar de todo parece ser alta teniendo en cuenta las características generales de la muestra y los pocos pacientes que se encuentran cumpliendo criterios clínicos de SIDA (sólo un 3,8%) o con tratamiento antirretroviral (TAR), con tan sólo un 9,6% del total de la muestra.

Varios estudios nos han mostrado que las lecturas basales de factores inmunológicos como el porcentaje de CD4 (Kaplan y cols.,1987), el recuento de linfocitos CD4 (Goedert y cols.,1987; Fahey y cols.,1990; Kaplan y cols.,1987) y el cociente CD4/CD8 (Fahey y cols.,1990) estarían relacionados con el riesgo de desarrollo de SIDA, con el tiempo de supervivencia hasta el desarrollo del SIDA y el riesgo de muerte a causa del SIDA. El recuento/porcentaje de linfocitos CD8 (Polk y cols., 1987; Detels y cols., 1987) sin embargo no serían unos predictores significativos de desarrollo de SIDA ya que permanecen estables durante mucho tiempo y sufren una caída repentina aproximadamente 6 meses antes del diagnóstico de SIDA (Levy y cols., 1988)

Aunque el recuento de linfocitos CD4 proporciona una buena estimación del grado de inmunosupresión de un paciente infectado por el VIH, al estar calculado de forma indirecta fluctúa ampliamente en el mismo individuo con el paso del tiempo, incluso en el mismo día (Malone y cols.,1990; Kessler y cols., 1990; Taylor y cols., 1989). Es más incluso existen autores y clínicos que recomiendan utilizar el porcentaje de linfocitos CD4%, que tiene menos variabilidad en las sucesivas muestras, como el marcador principal de la función inmune en pacientes infectados por el VIH (Taylor y cols., 1989; Malone y cols., 1990; Burcham y cols., 1991).

En el estudio de Burcham y cols. (1991) exponen que los datos basales de CD4% tendrían un valor pronóstico mayor que los niveles o cifras de linfocitos CD4, y añaden que la tasa de cambio anual de ese porcentaje de CD4 tendría el mayor valor o significado pronóstico de desarrollo a SIDA en una cohorte de 379 hombres homosexuales infectados por el VIH. Los datos obtenidos en este estudio plantean pues la necesidad de añadir el porcentaje de linfocitos CD4 y la tasa de variación anual en este porcentaje junto con el recuento de linfocitos CD4 que actualmente se sigue utilizando de forma rutinaria en la evaluación y monitorización de los pacientes infectados por el VIH, ya que según estos autores nos proporcionaría una medición más exacta del progreso clínico de la enfermedad.

En algunos pacientes infectados por el VIH que se encuentran en estadios precoces, nosotros hemos podido observar que existe una gran discordancia entre los recuentos y

porcentajes de linfocitos CD4. En nuestra muestra pudimos apreciar esta discrepancia claramente ya que tenemos un 55,8% de nuestros pacientes con recuentos ≥ 500 cels/mm³ (n=87), por tan sólo un 37,2% de pacientes incluidos dentro del porcentaje de CD4 $\geq 29\%$ (n=57) que es el equivalente al recuento de CD4 anterior empleando la Clasificación de la infección por el VIH (CDC, 1993) con una discordancia en un total de 30 pacientes, lo que como veremos al analizar la relación con la variable principal (CO), condiciona de forma importante los resultados.

Esta discordancia también la hemos apreciado en las diferencias entre la media del recuento CD4 de toda la muestra que fue de 559 cels/mm³ y las del porcentaje de CD4 con un 24,7%. Por lo tanto en nuestro caso y como veremos más adelante estaríamos totalmente de acuerdo con lo encontrado por Burcham y cols. (1991) en su estudio y sugerimos que el porcentaje de CD4% sea considerado como un criterio inmunológico de primera elección o complementario a los utilizados hasta ahora en los ensayos clínicos de infección por VIH, ya que actualmente y en la gran mayoría de los estudios no se emplea nada más que el recuento de linfocitos CD4.

5.2.-Candidosis Oral.

5.2.1.-RELACIÓN CO CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE RIESGO.

La prevalencia global de **candidosis oral** en nuestro estudio fue de un 37,8%. Las cifras que aparecen en la literatura oscilan mucho según los diferentes estudios debido a que los grupos analizados no son uniformes. Así en los pacientes infectados por el VIH la prevalencia de CO puede variar del 5% al 96% (Barone y cols., 1990, Tukutuku y cols.,1990; Feigal y cols.,1989; Lamster y cols., 1994; Campo y cols.,1998; Anil y cols., 1997; Shiboski y cols.,1997; Begg y cols., 1996; Arendorf y cols., 1997 ; etc.).

Por el contrario en pacientes con SIDA establecido, estas cifras son por lo general superiores y estarían comprendidas entre el 43 y 93% (Lozada y cols., 1983; Phelan y cols., 1987; Schiodt y cols.,1990; Ramírez y cols., 1993; Ceballos y cols.,1996a; Nittayagananta y cols., 1997)

Gillespie y Marino (1993) recogen la prevalencia en distintos países y en USA era de un 33% frente a un 51,2% en México. Los datos más parecidos a los nuestros los obtuvieron Lamster y cols. (1994) con una prevalencia de CO del 30%; Ficarra y cols. (1994) con un 39% y Arendorf y cols. (1997) con un 34,6%.

Otros autores han encontrado prevalencias muy bajas; del 5% en 10 pacientes del estudio de Little y cols. (1994) y de un 8,1% de 737 pacientes en el de Feigal y cols. (1991).

En España Olea (1995) encontró una prevalencia de candidosis oral del 40,5% , cifra superior a la nuestra. Mas alta aún fue la que apareció en el estudio de Ceballos y cols. (1996B), pero en pacientes con <200 CD4 y que fue del 54,7%. En otro estudio realizado por Ceballos, Aguirre y Bagán (1996a) con pacientes de todos los estadios pero con predominio de aquellos con <200 CD4 la prevalencia fue aún mayor con un 65,5%. En el estudio transversal de Alapont y cols. (1996) la CO apareció en el 42,8 % de sus pacientes.

En el estudio de Begg y cols. (1996) la prevalencia global de CO fue de 31,2% en pacientes UDI y homosexuales que tenían una media en el recuento de CD4 de 330 cel/mm^3 , frente a los 559 CD4/mm^3 de media en nuestro estudio.

Estas diferencias de prevalencia de CO con las encontradas en nuestro estudio se pueden deber entre otros factores a que: 1) la selección de pacientes en algunos estudios no se especifica y en los que si se especifica suelen ser datos hospitalarios, 2) los parámetros clínicos utilizados en el diagnóstico pueden haber sido diferentes de un estudio a otro, 3) el método de confirmación microbiológica puede jugar un papel crítico en la decisión diagnóstica, 4) el mecanismo de transmisión y/o el nivel socioeconómico de los pacientes son distintos y pueden influir de manera importante y por último 5) la diferente situación inmunológica de estos pacientes y si están o no recibiendo terapia antirretroviral podrían condicionar la mayor o menor aparición de lesiones por *Candida* en la cavidad oral de estos pacientes

Concretamente en nuestro estudio estas diferencias podrían explicarse fácilmente por dos motivos claros; el primero sería la baja proporción de pacientes UDI (y en la gran mayoría de ellos exusuarios de drogas actualmente) de nuestra muestra con tan solo un 33,3 % del total y en segundo lugar que la mayoría de nuestros pacientes tienen recuentos de CD4 superiores a 500 cels/mm³, es decir presentan una situación inmunológica bastante favorable lo que justificaría que la prevalencia de CO del 37,2% sea la más baja de España de las realizadas hasta la fecha.

En este punto es necesario explicar como el mecanismo de transmisión puede influir de manera importante en la prevalencia de aparición de la CO en estos pacientes ya que parece ser un dato que justificaría las diferencias observadas en cuanto a la aparición de ciertas lesiones orales en los pacientes infectados por el VIH. Así Lamster y cols. (1994) observaron que la CO es más frecuente entre los UDI que entre los homosexuales (43% frente a 17,3%), dato este que coincide con lo observado en nuestro estudio donde el 55,8% de los pacientes UDI tenían CO, frente a un 29,6% de los homosexuales y un 28,6% en los heterosexuales siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$). En el análisis multivariante el ser UDI tenía un OR de presentar CO de 10,18 (95%,I.C.-2,22-46,65) con una $p<0,01$.

Arendorf y cols. (1997) observaron como la prevalencia de CO era mayor entre los hombres homosexuales con un 48,9% (hombres que practican sexo con hombres –MSM- como se les denomina ahora en USA), que entre los heterosexuales con un 36,3%, y Begg y cols. (1996) encuentran una prevalencia de CO en homosexuales frente a UDI del 19,5%

versus 43%. De la misma opinión fueron Mc Carthy y cols. (1991) que encontraron la menor frecuencia de candidosis oral en el grupo de riesgo homosexual.

Moniaci y cols. (1990) encontraron sin embargo la menor prevalencia de lesiones micóticas en el grupo heterosexual comparado con los grupos de UDI y homosexuales lo que se asemeja a lo aparecido en nuestro estudio puesto que los heterosexuales tienen una prevalencia de CO del 28,6% frente al 29,6% de los homosexuales sin ser estas diferencias estadísticamente significativas.

Rees y cols. (1992) sugieren además que el consumo de opio intravenoso podría provocar una depresión de la inmunidad celular que puede predisponer a infecciones micóticas y virales en la cavidad oral. Lamster y cols. (1994) sin embargo encontraron una mayor prevalencia de infecciones micóticas en UDI que en homosexuales tanto si eran seropositivos al VIH como si no, todo ello a pesar de no haber diferencias en el recuento /porcentaje de CD4 entre las personas seropositivas y seronegativas.

Algunos autores opinan que estas variaciones se podrían relacionar más con las diferencias en la cavidad oral de estos pacientes previas a la infección por el VIH como pueden ser la existencia de placa bacteriana, cálculo, caries y enfermedad periodontal (Lamster y cols., 1994) y peor higiene en general (Phelan y cols., 1997), que con las diferencias sistémicas en términos de vía de infección o frecuencia de la exposición al VIH. Los pacientes UDI tienen por lo general peor dieta, gran acúmulo de placa bacteriana, poca higiene y un menor acceso a la atención sanitaria.

De los tres grupos de **fármacos** analizados en nuestro estudio, sólo el haber tomado antifúngicos previos por algún episodio de CO anterior se asociaba a una mayor posibilidad de presentar CO en la actualidad ($p<0,05$), mientras que el haber estado en un programa de desintoxicación con metadona o bajo terapia antirretroviral no se relacionaban de forma significativa con la aparición de CO.

McCarthy y cols. (1991) tampoco encontraron diferencias significativas entre la administración de antirretrovirales en forma de monoterapia con AZT y la presencia de CO.

La **edad media** de los pacientes que intervienen en los distintos estudios sobre la CO es muy homogénea y similar a la encontrada en nuestro grupo de pacientes con 33,5 años (30-40 años). En los pacientes VIH- positivos fue de $33,8 \pm 6,9$ y el rango 23-64 años. En nuestro caso encontramos que el 53% de los pacientes <35 años tenían CO frente a un 26,6% de los ≥ 35 años siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$). En el modelo final multivariante comprobamos que el tener menos de 35 años tenía una OR de 4,37 (95%, I.C.-1,83-10,42) con un $p < 0,01$ de presentar CO. Estos resultados son totalmente contrarios a los encontrados por McCarthy y cols. (1991) que observaron que los pacientes infectados por el VIH mayores de 35 años tenían dos veces más probabilidad de desarrollar CO que aquellos pacientes <35 años, y estas diferencias en su caso también fueron estadísticamente significativas.

Sin embargo no aparecieron diferencias significativas entre ambos sexos encontrando CO en un 38% del total de hombres, por un 37,2% en las mujeres ($p = 0,923$). Estos datos coinciden con los de Vlahov y cols. (1994) que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de CO entre hombres y mujeres en su estudio sobre 562 pacientes UDI.

En cuanto a los **hábitos tóxicos** parece existir una relación entre el consumo de tabaco y la presencia de CO, ya que el 55,8% de los pacientes con CO fumaban, por sólo un 15,3% de CO en los pacientes bebedores. Cuando el paciente tenía ambos hábitos el porcentaje de aparición de CO fue de 43,5%, mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$). Estos datos coincidirían con los encontrados por Crockett y cols., (1992) y Lopez Vicente y cols., (1994). Sin embargo otros autores como Mc Carthy y cols. (1991); Bastiaan y Reade (1982) y Samaranayake (1990) no pudieron establecer esta relación.

Analizando cada hábito por separado vemos que si el paciente consume ≥ 20 cigarrillos/día tiene una frecuencia del 53,7% de aparición de CO ($p < 0,01$). Cuando la cantidad de alcohol igualaba o superaba los 80 gramos/día la frecuencia de CO era del 60% ($p < 0,05$)

Estos datos coincidirían con los de Galai y cols. (1997) que encontraron que el hábito de fumar estaba asociado con un incremento del 40% en la probabilidad de desarrollar CO en

aquellos homosexuales infectados por el VIH que estaban con recuentos de CD4 por debajo de 200/mm³.

De la misma opinión son autores como Palacio y cols. (1997) que encontraron una mayor probabilidad de desarrollar CO entre aquellos pacientes que eran fumadores habituales con un OR de 2,09 (95%- I.C.,- 1,15-3,81). En nuestro caso la probabilidad de tener CO en los pacientes que fumaban ≥ 20 cig/día era un OR de 8,63 (95%-I.C.,-2,74- 27,19) resultando una $p < 0,01$.

Así pues en nuestro caso si que hemos podido encontrar una relación entre los hábitos tóxicos y la presencia de colonización oral por *Candida* o de candidosis oral. En el caso del tabaco este podría facilitar la invasión del epitelio oral por especies *Candida* (Budtz-Jorgensen, 1990) y se ha asociado con una reducción en la IgA salivar (Barton y cols., 1990).

Melnick y cols. (1991) también encontraron que los pacientes que fuman ó beben tienen un menor número de lesiones orales pero no especifica cuales de ellas eran las más susceptibles.

5.2.2.-RELACIÓN CO CON VARIABLES INMUNOLÓGICAS.

Varios estudios longitudinales de la infección por VIH han demostrado el valor predictivo de marcadores inmunológicos como el recuento de linfocitos CD4, el CD4%, el recuento de linfocitos CD8 y el cociente CD4/CD8, además del impacto de la presencia de marcadores clínicos como la LVO y la CO. (Fahey y cols., 1990; Burcham y cols., 1991; Crowe y cols., 1991; Chevret y cols., 1992; Blatt y cols., 1993; Moniaci y cols., 1990)

Los pacientes que presentan inmunodeficiencias mediadas por células y que no están infectados por el VIH también presentan altas tasas de CO (Odds, 1988; Budtz-Jorgensen, 1990). El principal efecto del VIH sobre el sistema inmunológico es una disminución de los linfocitos CD4 según progresa la enfermedad. Como resultado final se produce una caída del recuento/porcentaje de los linfocitos CD4 y un cociente CD4/CD8 invertido (Greenspan y cols., 1990)

Según la mayoría de los autores existe una gran correlación entre el estado inmunológico del enfermo y la presencia de CO, aumentando esta conforme descenden las cifras de linfocitos CD4 (McCarthy y cols., 1991; Deepe y cols., 1990; McCarthy y cols., 1990; Kaslow y cols., 1987; Iman y cols., 1990).

En nuestro estudio el 77,8% de los pacientes incluidos en la categoría clínica B del CDC, tenían CO frente a un 33,3% de CO en la categoría C, y un 9,2% en la categoría A. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

La candidosis oral en los pacientes con menos de 200 linfocitos CD4 por microlitro en sangre periférica parece asociarse a una peor situación inmunológica y a un deterioro más acelerado de dicha situación. (Kolokotronis y cols., 1994; Phelan y cols., 1987; Klein y cols., 1984; Katz y cols., 1992; Moniaci y cols., 1990; Barr y cols., 1992; Phair y cols., 1990; Ceballos y cols., 1996a). En el grupo de más de 200 CD4 por microlitro, la CO acompaña a un deterioro más acelerado de los parámetros inmunológicos, en consecuencia acortaría la esperanza de vida de estos pacientes. Esta hipótesis está en concordancia con los trabajos de Dodd y cols. (1991) y Nielsen y cols. (1994) que demostraban una evolución más rápida a SIDA en los pacientes con lesiones candidósicas orales eritematosas o pseudomembranosas.

Según autores como Montella y cols. (1997) la CO tenía un significado predictivo de desarrollo a SIDA independientemente del recuento de linfocitos CD4 al inicio del estudio que realizaron sobre 549 UDI infectados por el VIH.

La prevalencia de CO observada por McCarthy y cols. (1991) varía entre un 18,2% en los pacientes con $> 500 \text{CD4/mm}^3$, un 23,5% en aquellos entre $300\text{-}500 \text{CD4/mm}^3$ y un 56,3% en los que presentaban $< 300 \text{CD4/mm}^3$ ($p < 0,05$). En nuestro estudio las cifras fueron de 29,9% en los $\geq 500 \text{CD4/mm}^3$, de 44% entre $200\text{-}499 \text{CD4/mm}^3$ y de 57,9% en los que tenían $< 200 \text{CD4/mm}^3$ mostrando también diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Ceballos y cols. (1996A) obtuvieron valores de CO superiores a los nuestros con un 35,5% en los $\geq 500 \text{CD4/mm}^3$, un 59,8% de CO en aquellos comprendidos entre $200\text{-}499 \text{CD4/mm}^3$, y en un 92,7% de los $< 200 \text{CD4/mm}^3$.

Begg y cols. (1997) encuentra que la CO es la única lesión individual que estaría significativamente asociada a una progresión más rápida a SIDA y muerte en los pacientes con un recuento de CD4 $<200/\text{mm}^3$. Es más incluso Pankhurst y cols. (1989) también han descrito casos de CO en pacientes con recuentos bajos de CD4 sin estar infectados por el VIH.

Phelan y cols. (1997) encontraron que aunque un recuento de CD4 $<200/\text{mm}^3$ o la presencia de CO en el momento de recogida de datos incrementa el riesgo de muerte o de desarrollo de SIDA, el pronóstico era mucho peor si ambos factores estaban presentes de forma simultánea al inicio de la evaluación.

En el estudio de Brady y cols. (1996) la media de linfocitos CD4 en los pacientes con CO en el grupo de infectados sintomáticos y con SIDA era de 536 ± 176 y de 98 ± 166 cels $/\text{mm}^3$ respectivamente; frente a unas medias de 712 ± 128 , 461 ± 159 y 73 ± 71 cels $/\text{mm}^3$ en los pacientes sin CO en fase asintomáticos, sintomáticos y SIDA respectivamente.

En nuestro estudio la media de linfocitos CD4 fue de 486 ± 303 cels $/\text{mm}^3$ en los pacientes con lesión de CO y de 603 ± 275 cels $/\text{mm}^3$ en aquellos que no presentaban lesiones de CO. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$), a pesar de dar valores medios de linfocitos CD4 muy altos debido a que nuestra muestra esta compuesta mayoritariamente por portadores asintomáticos. Estos datos coincidirían con los de Plettenberg y cols. (1990) ya que el grupo de pacientes con CO tenía una media de 417 CD4/ mm^3 frente a 763 CD4/ mm^3 del grupo sin lesión clínica. Lifson y cols. (1991) también observaron estas diferencias ya que la media de CD4 en los pacientes con lesión de CO fue de 319 CD4/ mm^3 frente a 502 CD4/ mm^3 en aquellos sin lesión.

En el estudio de Crowe y cols. (1991) sobre 185 pacientes mayoritariamente homosexuales y en la categoría clínica C (SIDA) encontraron una media de linfocitos CD4 en aquellos pacientes con CO de 275 cels $/\text{mm}^3$, cifra sensiblemente inferior a la nuestra.

Schoefer y cols. (1989) estudiaron 267 pacientes con CO y encontraron una media de 249 CD4/ mm^3 . La CO pues suele aparecer de forma más frecuente como una infección oportunista precoz en el intervalo 250-500 CD4/ mm^3 . Además aquellos pacientes que tienen <200 CD4/ mm^3 tienen un riesgo de padecer CO mucho mayor que aquellos con más de 400 CD4/ mm^3 (Barr y cols., 1992)

Nosotros creemos por lo tanto que el recuento de CD4 tiene un valor más predictivo que la clasificación por categorías empleada en Europa en relación con la presencia de CO en estos pacientes y permite evaluar el significado pronóstico de esta entidad ($p < 0,05$)

Barr y cols. (1992), señalaron también que los pacientes que tenían recuentos de CD4 entre 200-300 cels/mm³ tenían una probabilidad 6 veces superior de presentar CO a la que tendría si los niveles de linfocitos CD4 fueran superiores a 500 cels/mm³. La probabilidad de desarrollar CO en aquellos pacientes con $< 200 \text{ CD4/mm}^3$ sería de 23 veces mayor. Crowe y cols. (1991) también encontraron un mayor riesgo de CO en pacientes con cifras de CD4 entre 250-500 cels/mm³. En nuestro estudio nos encontramos con una media de CD4 superior a 500 CD4/mm³, concretamente 559 cels/mm³, pero si analizamos el valor medio de CD4 en los pacientes que tienen CO este baja a 486 cels/mm³ lo que apoyaría lo encontrado por los autores precedentes.

Esta relación entre la CO y recuentos bajos de linfocitos CD4 es muy importante porque sugeriría que la CO podría ser utilizada como un marcador del estado inmune de un paciente infectado por el VIH cuando no se pudiera disponer de este recuento de CD4/mm³. (Feigal y cols., 1991)

Aunque en nuestro caso en un primer momento no encontramos diferencias estadísticamente significativas que relacionaran la CO con el porcentaje de CD4 ($p = 0,113$) si que se observaba una clara tendencia de mayor aparición de CO a medida que disminuía el % de CD4 que fue significativa mediante el test Chi-cuadrado de tendencias ($p = 0,046$).

Es más creemos, coincidiendo con lo que opinan otros autores como Taylor y cols. (1989); Burcham y cols. (1991), y como hemos dicho previamente, que debería emplearse el porcentaje CD4 como marcador principal de la función inmune en el paciente VIH positivo. De hecho en nuestro estudio al aplicar los test de regresión logística múltiple el recuento de linfocitos CD4 perdió significación estadística a favor del porcentaje de CD4 $< 14\%$ que es al final el único marcador inmunológico que se mantiene relacionado con la aparición de CO con un OR de 4,98 (95%, I.C. -1,27-19,5).

Estos resultados difieren de los encontrados por McCarthy y cols. (1991) ya que los análisis multivariantes de regresión logística mostraron que la presencia/ausencia de xerostomía era el factor asociado a la presencia de CO más significativo, seguido del recuento de linfocitos CD4, mientras que en nuestro estudio los factores asociados más significativos fueron por este orden la carga viral $>10.000\text{cop/ml}$, ser UDI, fumar $\geq 20\text{cig/d}$ y el % de linfocitos CD4 $<14\%$.

En un interesante estudio de Melnick y cols. (1989) se observó una gran relación entre la elevación de los linfocitos CD8 $^{+}$ previa a un examen oral y la aparición de lesiones orales en el examen, entre ellas la CO. En este estudio se evaluaron sujetos asintomáticos lo que sugeriría que un recuento elevado de CD8 $^{+}$ y el de CD4 $^{+}$ disminuido puede utilizarse para controlar y evaluar las manifestaciones orales de la infección por el VIH.

Nosotros no encontramos diferencias de aparición de CO en función del recuento de linfocitos CD8 pero sí parece aparecer más CO en los pacientes que tienen un porcentaje de CD8 $>55,2\%$ ($p<0,05$), teniendo pues de nuevo una mayor fiabilidad el dato del porcentaje frente al de recuento total de CD8 como ocurría en el caso de los linfocitos CD4.

El **cociente CD4/CD8** es el cociente entre las células T helper (CD4) y las células T supresoras (CD8). La relación normal CD4/CD8 es de 1:1 a 2,3:1.

Los pacientes que presentaban un cociente CD4/CD8 invertido también tienen una mayor frecuencia de aparición de CO (Melbye y cols., 1985; Korting y cols., 1988)

Klein y cols. (1984) comprobó una evolución más rápida a SIDA en aquellos pacientes con CO y que además tenían un cociente CD4/CD8 menor de 0,5. En nuestro caso también pudimos observar como el 46,9% de los pacientes con cocientes menores de 0,5 presentaban CO ($p<0,05$). En el modelo de regresión logística no parece ser de las variables más significativas puesto que como ya hemos mencionado la única variable inmunológica que se mantiene es el porcentaje de CD4.

En nuestro estudio la media del cociente CD4/CD8 en los pacientes con lesión de CO fue de 0,42 frente a 0,57 en los pacientes sin lesión de CO ($p<0,05$), coincidiendo con los encontrados por Plettenberg y cols. (1990) que fueron de 0,45 frente a 0,85.

5.2.3.-RELACIÓN CO CON CARGA VIRAL.

Con la **carga viral** nos ha sucedido algo parecido a lo que ocurría con el porcentaje de CD4, ya que aunque en el análisis bivalente no mostraba una relación significativa con la aparición de CO ($p=0,144$), si estuvo muy próxima a la significación en el test Chi-cuadrado de tendencias ($p=0,056$) y al incluirla en los modelos de regresión logística demostró que si que parece haber una relación entre la aparición de CO con valores altos de carga viral ($>10.000\text{cop/ml}$).

Así pues en nuestro caso encontramos que en un 44,8% de los pacientes que tenían valores de carga viral $> 10.000\text{ cop/ml}$ tenían CO frente a sólo un 25% en aquellos pacientes que tenían niveles indetectables ($p=0,144$ y $p=0,056$ en Chi-cuadrado normal y de tendencias respectivamente).

Baqui y cols. (1998) indican que en su estudio sobre 39 pacientes VIH positivos, el 50% de los pacientes que presentaron colonización oral por *Candida* en el cultivo tenían una carga viral alta con valores $> 10.000\text{cop/ml}$, concluyendo además que la carga viral elevada puede estar asociada con una mayor incidencia de enfermedades orales. De la misma opinión son otros autores como Rompalo y cols. (1998) que en su estudio sobre 1.159 mujeres infectadas por el VIH, encontraron que aquellas con elevados valores de carga viral ($10.000\text{-}30.000\text{cop/ml}$ ó $>30.000\text{ cop/ml}$ tenían una mayor probabilidad de desarrollar CO, controlando tanto el recuento de linfocitos CD4 como el mecanismo de transmisión (UDI y contacto sexual).

En nuestro estudio encontramos una situación muy similar ya que la carga viral muestra una tendencia muy cercana a la significación en relación con la CO ($p=0,056$). Esto quiere decir que a medida que los valores de carga viral son más altos aumenta la frecuencia de aparición de CO. Así los pacientes con $>10.000\text{ cop/ml}$ tenían un OR de 2,44, frente al nivel de referencia mediante el test de Chi-cuadrado de tendencias.

En el posterior análisis multivariante de regresión logística se afianzó esta relación pasando a tener la carga viral $>10.000\text{ cop/ml}$ un OR de 11,36 (95%,I.C.-2,17-59,40) con un valor de $p<0,01$, es decir estadísticamente significativo. Es decir como opinan otros autores la CO podría ser un marcador clínico de niveles de carga viral elevados.(Greenspan y cols., 1998; Baqui y cols.,1998)

Todavía son relativamente pocas las investigaciones al respecto por lo tanto serían necesarios más estudios con muestras mayores y homogéneas para afianzar esta relación y poder considerar a la CO como un marcador clínico de valores altos de carga viral.

5.2.4.- RELACIÓN DE LAS LESIONES ORALES POR *CANDIDA* CON LOS PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS.

Las diferencias entre la aparición de la variante clínica pseudomembranosa y la eritematosa han provocado diversas discusiones y debates.

La **variante clínica** más frecuentemente descrita en nuestro estudio es la candidosis **pseudomembranosa (CPS)**, que se identificó en un 25,6% de todos los pacientes observados y en el 67,8% de los pacientes que presentaban CO. Estas cifras son similares a las obtenidas por Laskaris y cols. (1992), Schulten y cols. (1989), y Tukutuku y cols. (1990).

Ceballos y cols. (1998) encontraron una prevalencia similar de CPS del 30%, siendo la variante clínica más frecuente lo que coincide con lo encontrado en nuestro estudio. Otros autores como Moniaci y cols. (1990) encontraron valores de CPS mayores a la nuestra con un 48%.

Existe una alta correlación entre el recuento/porcentaje de linfocitos CD4 y la aparición de esta variedad de candidosis, aumentando su porcentaje de aparición a medida que descienden los valores en el recuento/porcentaje de linfocitos CD4, siendo en nuestro estudio la forma clínica más frecuente con recuentos CD4 <200 cels /mm³, mientras que la forma eritematosa sería la más frecuente cuando el porcentaje de CD4 era $<14\%$.

La **candidosis eritematosa** se reconoció en un 17,9% de los pacientes del estudio y en un 47,4% de los pacientes con CO. Estos resultados no coinciden con los obtenidos por Porter y cols. (1989), Schulten y cols. (1989) Moniaci y cols. (1990), y Laskaris y cols. (1989), en los cuales la forma pseudomembranosa es más frecuente que la variante eritematosa. Sin embargo coincidirían con los resultados de Ramírez y cols. (1990), Felix y Wray (1993), y Schiodt y cols. (1990), y con los de Casariego y Ben (1998) en donde la CE fue más frecuente que la CPS (46% frente a 41%).

En España en el trabajo de Ceballos y cols. (1998) la CE aparece en un 20,5% de los pacientes, cifra esta ligeramente superior a la nuestra y segunda lesión por *Candida* más prevalente.

En este caso también hemos observado que la CE aumenta según desciende el recuento/porcentaje de linfocitos CD4, siendo la forma clínica más frecuente cuando el porcentaje de CD4 es <14%.

También es importante tener en cuenta el hecho de que la candidosis eritematosa es más difícil de diagnosticar y puede pasar desapercibida en muchos casos.

Arendorf y cols. (1997) en su estudio sobre 485 infectados por el VIH observaron que la lesión más frecuente fue la CE, con un 15,9% seguida de la CPS con un 12,8% y de la QA en un 6%; frente a un 17,9%, un 25,6% y un 10,2% respectivamente en nuestro estudio. En este caso no se incluyeron en el estudio a pacientes con SIDA. Tsang y Samaranayake (1999) encontraron prevalencias todavía menores de CE con un 6,9% y de CPS con un 5,5% de un total de 32 pacientes mayoritariamente infectados por contacto sexual (homo o hetero).

La **queilitis angular** estaba presente en 16 pacientes (10,2% del total y 27,1 % de los pacientes con lesión). Estas cifras estarían próximas a la de otros autores como Casariego y Ben (1998) con un 12,7%, variando la frecuencia entre un 1,2-16% (Feigal y cols.,1991;Laskaris y cols.,1992; Felix y Wray,1993).

En el estudio de Ceballos y cols. (1998) la frecuencia de QA fue sensiblemente superior y estaba cercana al 22,3%. Esto podría estar motivado a que el mecanismo de transmisión predominante era el de UDI. Esta lesión, al igual que la candidosis hiperplásica, fue eliminada de la clasificación de consenso aprobada por el Instituto de problemas orales relacionados con la infección por el VIH de la C.E.E. y el Centro de Colaboración en Manifestaciones Orales del VIH de la O.M.S. (EEC-WHO,1993).

No obstante nuestros datos junto con los realizados por otros autores en nuestro medio como Aguirre y cols. (1997) con una prevalencia similar del 14,4%, o los de Ceballos y cols. (1996C) con un 17,2% nos confirman que se trata de una lesión común entre los pacientes infectados por el VIH de nuestro medio, especialmente entre los UDI, y creemos debe ser tomada en cuenta como dato de sospecha clínica de infección por este virus en

pacientes jóvenes no portadores de prótesis removible, y en ausencia de una inmunosupresión justificable por otras causas como ya han advertido otros autores (Aguirre y cols., 1997; Ceballos y cols., 1996C).

Hemos encontrado sólo cinco casos de **estomatitis protética** (3,2% y un 8,4% de los pacientes con CO).

Solamente un 10,9% de nuestros pacientes (17/156) eran portadores de una prótesis parcial removible superior y/o inferior y de ellos había un 29,4% que tenían estomatitis protética (EP).

La colonización oral por *Candida* en un estudio que comparaba sujetos dentados y desdentados portadores de prótesis variaba de un 36,8% a un 78,3% respectivamente (AbuElteen y cols., 1998).

Estas grandes variaciones en cuanto a la prevalencia de las distintas formas clínicas de CO pueden estar motivadas por los diferentes criterios de selección, a diferencias en los parámetros clínicos empleados en el diagnóstico así como si se emplearon o no muestras microbiológicas en este proceso diagnóstico.

Algunos autores sugieren que existen diferencias de presentación entre las distintas **variantes clínicas** según la situación inmunológica del paciente. Así la CPS podría ser una forma más evolucionada de candidosis oral que la CE, que en muchos casos la precedería. Es decir que la CE sería indicativa de un compromiso más leve del sistema inmunitario y aparecería en los estadios más precoces de la infección por VIH (Glick y cols., 1994; Kolokotronis y cols., 1994; Ceballos y cols., 1996b).

Así en dos estudios transversales se pudo observar como la CPS era más frecuente en pacientes con SIDA, y la CE predominaba en aquellos infectados por el VIH pero sin cumplir criterios de SIDA (Schulten y cols., 1990; Laskaris y cols., 1992)

En el estudio de Nittayananta y cols. (1997) realizado en 124 pacientes heterosexuales con SIDA de Tailandia encontraron que la c. pseudomembranosa (CPS) se observaba de forma más frecuente que la forma eritematosa (CE). Otros autores como Pindborg y Nielsen (1989) también creen que la CE podría ser un signo precoz de la

infección por VIH y podría observarse de forma más frecuente en pacientes asintomáticos que en aquellos con SIDA.

En nuestro estudio podemos observar como en el estadio A de la infección por VIH predominan la QA y la EP con un 3,4% cada una, pasando a dominar el estadio B la CPS con un 58,7%. En el estadio C tiene el mismo porcentaje de aparición la QA y la CPS con un 33,3%, no apareciendo ningún caso de EP. Hay que resaltar que aunque los porcentajes de aparición de CO son muy bajos cuando el paciente se encuentra en el estadio A, si que se aprecia que la CE y la QA predominan frente a la CPS (5,7% versus 1,1%), que pasa a ser la lesión clínica más prevalente en los estadios B y C, lo que estaría de acuerdo con los autores que proponen a la CPS como una variante más asociada a una peor situación inmunológica del paciente.

Otros autores mediante estudios longitudinales y utilizando análisis más sofisticados sugieren que la CE y la CPS muestran proporciones similares de progresión a SIDA (Dodd y cols., 1991; Nielsen y cols., 1994)

Sin embargo un amplio estudio transversal realizado en Londres por Palmer y cols. (1996) no pudo asociar la presencia de CE con estados avanzados de la infección por el VIH. Tampoco Robinson y cols. (1997) pudieron establecer esta asociación con una muestra de 312 homosexuales VIH positivos en un estudio multicéntrico realizado en Londres. Phelan y cols. (1997) no pudieron tampoco encontrar esta relación entre la variante clínica de CO con el nivel de inmunodeficiencia.

Greenspan y cols. (1998) también encontraron la relación de la CPS con un recuento bajo de CD4 y con el uso de heroína/metadona, mientras que con la variante CE no aparecía esta relación con el bajo recuento de linfocitos CD4 pero sí con el consumo de tabaco y de metadona/heroína.

Según Feigal y cols. (1991) la variante clínica que predominante en su estudio era la CPS con un 5,8% (43/737). Aparecía en el 14,3% de los pacientes con menos de 200 CD4/mm³, en un 6,3% de los que estaban entre 200-499CD4/mm³ y en tan sólo un 1,5% de los >500CD4/mm³.

En nuestro estudio tenemos que la CPS aparece en un 25,6 % del total de pacientes. En aquellos con recuentos < 200 CD4/mm³ apareció en un 52,6%, por un 32% en los de 200-

499 CD4/mm³ y un 16,1% en los ≥ 500 CD4/mm³. Estas diferencias tan grandes se deben a que la prevalencia global de CO en el estudio de Feigal (1991) fue muy baja tan sólo de un 8,2% (60/737), frente a la nuestra de un 37,8%, y a pesar de que la gran mayoría de los pacientes (n=611) estaban con recuentos > 200 CD4/mm³ como ocurría en nuestro caso.

Analizando la variante CE vemos que aparece en el 17,9% del total de pacientes del estudio. En el grupo de < 200 CD4/mm³ apareció en un 42,1%, por un 24% en el grupo 200-499 CD4/mm³ y en un 9,2% en los ≥ 500 CD4/mm³. Así pues a diferencia de lo encontrado con respecto al estadio clínico de infección por VIH, nuestros resultados estarían más en consonancia con los encontrados por Dodd y cols. (1991) y Nielsen y cols. (1994) que observaron tasas de progresión a SIDA similares para estas dos variantes clínicas.

Es más si analizábamos la situación inmunológica basándonos en el porcentaje de CD4 podíamos observar como en los pacientes con $< 14\%$ CD4 predominaba la CE con un 40% frente a la CPS con un 36%.

Este dato se refuerza con el resultado del análisis multivariante que realizamos de forma independiente para las dos variantes clínicas principales. En el caso de la CE su OR en el porcentaje de CD4 $< 14\%$ fue de 19,25 (95%, I.C.-3,92-94,51) con $p < 0,01$. Para la variante CPS esta relación significativa con el estado inmunológico del paciente se observaba no sólo en aquellos porcentajes de CD4 $< 14\%$ con un OR de 6,28 (95%, I.C.-1,59-24,76) y con $p < 0,01$, sino también con porcentajes de CD4 entre 14-28% con un OR de 2,99 (95%, I.C.-1,07-8,41) y $p < 0,05$.

De todos modos estas discrepancias entre ambas corrientes podrían explicarse fundamentalmente por diferencias metodológicas. En nuestro estudio la muestra creemos que no es lo suficientemente amplia y homogénea como para detectar estas diferencias. Este problema también lo presentan los estudios de Dodd y Nielsen, mientras que los realizados por Palmer y Robinson tienen muestras más amplias y en este último caso se trata de un estudio multicéntrico. De todas formas creemos que son necesarios más estudios longitudinales que despejen la duda de si la CE y la CPS tienen el mismo significado pronóstico de evolución a SIDA o no.

Greenspan y cols. (1998) estudiaron la relación entre las variantes clínicas de CO con la **carga viral** y encontraron una relación significativa entre la CPS y la CE con carga viral alta en un grupo de 729 mujeres (577 infectadas por el VIH y 152 de grupo control).

Además concluyeron que la CE se relacionaba con altas cargas virales pero no con bajos recuentos de CD4, lo que para los autores sugiere que además de estar siendo indicador de la infección por el VIH, estas lesión pueden ser un marcador clínico de niveles de carga viral elevados.

En nuestro estudio ni la CPS ni la CE nos dan valores significativos en relación a la variable carga viral en ninguno de los dos modelos independientes de regresión logística utilizados debido a que la muestra de cada variante por separado es muy pequeña; pero si que estos valores de p están cercanos a la significación.

Así para la CPS obtenemos un OR de 4,10 (95%,I.C.,-0,79- 21,39) con un valor de $p=0,094$ y para la CE un OR de 10,18 (95%,I.C.,-0,80-129,33) con un valor de $p=0,073$ de aparición en pacientes con cargas virales superiores a 10.000 cop/ml.

Por todo ello creemos que son necesarios más estudios para determinar si la CE y/o la CPS además de ser indicadores de la presencia del VIH podrían ser marcadores clínicos de una carga viral elevada.

Debido a que pensamos que el análisis de las formas clínicas de forma aislada podría inducir a error ya que un mismo paciente podría presentar dos o más lesiones por *Candida* de forma simultánea decidimos agruparlas en una variable dividida en tres: pacientes en los que sólo aparecía la CE, pacientes con CPS y un tercero que reflejara la aparición de la CE y CPS de forma simultánea en un mismo individuo.

Silverman y cols. (1996) creen que no existe una explicación racional para la asociación entre la CPS y la disminución de la competencia del sistema inmunológico como reflejan los recuentos de CD4 bajos ($<200/\text{mm}^3$). Por lo general, las recidivas de candidosis oral parecen indicar una incapacidad del sistema inmune que por otro lado refleja altas concentraciones o producción de VIH.

En un 23,5% de los casos de nuestro estudio ambas variantes clínicas CE y CPS aparecieron de forma simultánea. En el estadio A el 50% son lesiones aisladas de CE y en ningún caso aparece una lesión aislada de CPS. En el estadio B predominan las lesiones aisladas de CPS con un 47,9% y en el estadio C no aparecen casos de CE aislados, siendo el 50% de ellos asociaciones de CE y CPS.

También hemos podido comprobar que la CPS aislada es la lesión más frecuente en pacientes con $>500\text{CD4}/>29\%$ y las lesiones combinadas de CPS y CE serían las predominantes en recuentos por debajo de $500\text{CD4}/<29\%$ ($p<0,05$).

Analizando el cociente $\text{CD4}/\text{CD8}$ pudimos observar que todos los pacientes con lesiones combinadas tenían cocientes $<0,5$ ($p<0,05$)

Silverman y cols. (1996) encontraron que la mayoría de sus 85 pacientes, un 64% tenían lesiones combinadas de CO, es decir CPS y CE de forma simultánea frente a un 30,7% en nuestro estudio. En su estudio parece haber un incremento en las lesiones aisladas de CPS cuando el recuento de CD4 disminuye y de la CE cuando el recuento de CD4 es alto ($p=0,665$).

Así pues el 21,8% de los pacientes con recuentos de $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ tenían CPS por un 10,9% de CE y un 67,3% tenían lesiones múltiples de CPS y CE de forma simultánea en el estudio de Silverman y cols. (1996). En nuestro estudio encontramos cifras similares ya que la CPS aparecía en un 37,5% de los pacientes con recuentos $\text{CD4} < 500/\text{mm}^3$, por un 18,7% de CE y un 43,7% de lesiones simultáneas de CE y CPS ($p<0,05$).

En nuestro caso además de comprobar que cuando la situación inmunológica empeoraba predominaba la CPS sobre la CE, lo más característico fue la observación de que el tener ambas variantes clínicas de forma simultánea implicaría tener una peor situación inmunológica basada en los recuentos $\text{CD4} < 500\text{ cels}/\text{mm}^3$ ($p<0,05$), porcentajes de $\text{CD4} < 29\%$ ($p<0,05$), porcentajes de $\text{CD8} > 55,2$ ($p=0,079$) y cocientes $\text{CD4}/\text{CD8} < 0,5$ ($p<0,05$).

La mayor parte de las lesiones simples o combinadas aparecen con porcentajes $>55,2\%$ CD8 y con cargas virales >10.000 cop/ml pero no fueron estadísticamente significativas. Aunque nosotros hemos encontrado una peor situación inmunológica en los pacientes que presentaban lesiones combinadas de CE y CPS creemos que son necesarios más estudios y con muestras mayores para afianzar estas diferencias.

De todas las variantes clínicas analizadas la EP es sin duda la que menos relacionada está con la situación inmunológica y virológica del paciente y lo estaría más lógicamente con el ser o no portador de prótesis removible.

Analizando también las medias de todas las variables inmunológicas estudiadas entre las lesiones simples y combinadas por *Candida* podemos concluir que cuando en el mismo paciente aparecen de forma simultánea la CE y la CPS las medias del recuento/porcentaje CD4 y del cociente CD4/CD8 bajan mucho ($p<0,05$) y las del porcentaje de CD8 son más altas ($p<0,05$)

5.2.5.-RELACIÓN CO CON VARIABLES MICROBIOLÓGICAS.

Es frecuente encontrar colonización oral por *Candida* en la cavidad oral de pacientes sanos (Odds, 1988). Es frecuente aislar *C. albicans* en casi un 80% de los pacientes infectados por el VIH (Korting y cols., 1988). Además los signos clínicos de CO pueden aparecer en todos los estadios de la infección con frecuencias que varían desde un 7-48% (Feigal y cols., 1991; Korting y cols., 1988).

En nuestro estudio encontramos que un 70,5 % de los pacientes tenían un cultivo positivo, dato que se asemeja con el encontrado por Bergbrant y Faergemann (1997) en 59 pacientes seropositivos con un 64% de cultivos positivos ó del un 84 % de los 92 pacientes del estudio de Sangeorzan y cols. (1994). Otros autores que encontraron cifras similares fueron Korting y cols. (1988), Chrysanthou y cols. (1995), Torssander y cols. (1987) con un 77,8%. Sin embargo Fetter y cols. (1993) encontraron un valor inferior de cultivos positivos en estos pacientes con un 24 %.

Estas discrepancias probablemente se deban a variaciones geográficas, al diferente grado de inmunosupresión y a diferencias en la metodología y la localización de donde se tomaban las muestras.

La prevalencia de CO se incrementa cuando el recuento de CD4 disminuye (Korting y cols., 1988). Fetter y cols. (1993) también encontraron una colonización oral más elevada en los pacientes que tenían recuentos de CD4 inferiores a 400 /mm³, sin lesiones clínicas de CO, sugiriendo que la CO en los pacientes infectados por el VIH aparece como resultado de una colonización por *C. albicans*.

Estos datos coinciden con los de nuestro estudio donde pudimos observar que a medida que disminuía las cifras de CD4 (<500 /mm³) los recuentos de unidades formadoras de colonias eran mayores de 500 UFC/ml ($p<0,05$). Esta misma observación se cumplía cuando los porcentajes de CD4 eran <29% ($p<0,05$).

Es más pudimos observar una tendencia en aquellos pacientes con cargas virales superiores a 10.000 cop/ml a tener recuentos de colonias por encima de 500 UFC/ml ($p=0,138$) aunque serían necesarios más estudios para confirmar esta observación.

Silverman y cols. (1996) también observaron una tendencia hacia unos valores de UFC >500/ml en aquellos pacientes con recuentos <200CD4/mm³ y que presentaban CO. En nuestro caso cuando analizamos la colonización oral en los pacientes que presentaban CO (n=59) no pudimos observar esta tendencia ya que la colonización oral por *Candida* era muy elevada (>500 UFC/ml) independientemente del recuento de linfocitos CD4.

Melbye y cols. (1985) observaron que la colonización oral por *C. albicans* era significativamente más elevada en aquellos pacientes con un gran número de linfocitos T supresores. Pero Mc Neil y Kan (1995) encontraron que en su muestra especies *no-albicans* colonizaron el 22% de sus pacientes VIH positivos, y particularmente a aquellos con recuentos de linfocitos CD4 por debajo de 50 cels/mm³ y cifras de CD8 <400x10(6)/l.

Tampoco Bergbrant y Faergemann (1997) encontraron una correlación entre las unidades formadoras de colonias de *C. albicans* y el recuento de linfocitos CD4, mientras que Sangeorzan y cols. (1994) encontraron que el único factor de riesgo asociado significativamente con la colonización oral era tener un recuento de CD4 < 500 /mm³ (p<0,01).

En nuestro estudio hemos observado también que la lengua es una zona de mayor colonización oral por *Candida* que el paladar (2.220UFC/ml versus 1.039), con diferencias estadísticamente significativas.

Existe un gran número de cultivos con un gran número de UFC (>300/ml), en nuestro caso un 22,7% que no se acompañan de signos y síntomas clínicos. Esto crea un problema en el esclarecimiento de la patogenia de la CO. La explicación podría encontrarse en los todavía no claros factores de adhesión epitelial y referentes a la inmunidad mucosa.(Challacombe y cols., 1994)(Cannon y cols., 1995)

Obviamente el número de unidades formadoras de colonias en cultivos tomados mediante enjuague oral reflejan la colonización de la forma de levadura y no está correlacionado con la formación de hifas o la virulencia. El diagnóstico de Candidosis Oral debe estar basado pues según nuestra opinión en el aspecto clínico y en la aparición de hifas en preparaciones citológicas de hidróxido de potasio de las lesiones, más que en el resultado único del cultivo.

Al analizar las **especies de *Candida*** en los pacientes que no presentaban lesión clínica pudimos observar como lo hacen la mayoría de los autores, que es la *C. albicans* la especie más identificada en un 21,8% de estos pacientes, por un 19,6% de colonización por especies *no-albicans*. En los pacientes con lesión clínica de CO la colonización por *C. albicans* ascendía a un 76,3% y la de especies *no-albicans* era de un 35,5%

Estas cifras fueron similares a las de autores como Sangeorzan y cols. (1994) que encontraron *C. albicans* en un 83% de los pacientes frente a un 48,9% de especies *no-albicans*.

Schoofs y cols. (1998) encontraron que el 30,7% de la cepas aisladas de 130 infectados por VIH eran de especies *no-albicans*, frente a un 15,9% de especies *no-albicans* encontradas en pacientes inmunocompetentes.

En los estudios de Darwazeh y Al-Bashir (1995) y de Hauman y cols. (1993) aparecieron frecuencias de colonización por especies *no-albicans* del 17,4% y del 24,1% respectivamente.

La colonización oral por especies *no-albicans* presenta grandes variaciones y no se observa una clara relación con la inmunosupresión (recuento/porcentaje CD4) entre los pacientes con lesión y sin lesión de CO. Sin embargo los pacientes con lesión de CO y que están colonizados por *C. albicans* muestran valores en el recuento/porcentaje de CD4 menores que los que no tienen lesión de CO.

El porcentaje más alto de especies *no-albicans* aparece en la variante CE con un 25% frente a un 17,5% en la CPS o de un 12,5% en la QA. En el 20% de los casos de EP no se pudo identificar crecimiento de ningún hongo con la prueba de identificación ALBICANS ID.

Si analizamos las variantes clínicas aisladas de CE y CPS y las formas combinadas podemos comentar que cuando la CE aparece de forma aislada tiene un alto porcentaje de especie *C. albicans* un 64,2% frente a un 62,5% de la CPS o el 56,2% de la combinación CPS+CE.

6.-CONCLUSIONES

6.-CONCLUSIONES.

1.-La CO se ha relacionado en este estudio de forma estadísticamente significativa con recuentos de linfocitos <200 CD4 por microlitro de sangre periférica, cocientes CD4/CD8 $<0,5$ y porcentajes de CD8 $>55,2$, apareciendo de forma muy prevalente en el estadio B de la Clasificación del CDC (1993) y poniendo una vez más de manifiesto su significado pronóstico.

2.- El porcentaje de linfocitos CD4 ha resultado ser un valor más estable que el recuento total de linfocitos CD4 en cuanto a su relación con la presencia de CO en el análisis multivariante mediante regresión logística apareciendo esta lesión micótica relacionada de forma estadísticamente significativa con porcentajes inferiores al 14% de linfocitos CD4, por lo que recomendamos la inclusión de este parámetro inmunológico en todos los estudios relacionados con la infección por el VIH, junto con la cifra total de linfocitos CD4 empleada hasta la fecha como principal dato inmunológico.

3.- Los pacientes con cargas virales superiores a 10.000 cop/ml tienen un Odds Ratio de 11,36 de presentar CO, pudiendo ser esta lesión oral un marcador clínico de cargas virales elevadas en los pacientes infectados por el VIH, por lo que serían necesarios más estudios que confirmen esta posible relación.

4.- Existen otros factores de riesgo relacionados de forma significativa con la aparición de CO en estos pacientes como son el tener <35 años, el consumo de tabaco por encima de 20 cigarrillos/día y pertenecer a la vía de transmisión UDI, con valores de $p<0,05$ en los análisis bivariantes y Odds Ratio de 4,37, 8,63 y 10,18 respectivamente en el análisis multivariante.

5.- La presencia de la variante pseudomembranosa (CPS) y eritematosa (CE) de forma simultánea se asocia de forma estadísticamente significativa con una peor situación inmunológica basada en el recuento/porcentaje CD4 y el cociente CD4/CD8; pero no con una peor situación virológica, con respecto a la aparición de estas lesiones de forma aislada.

6.- Los pacientes que presentan CPS tiene como factores de riesgo más importantes en el análisis multivariante a los porcentajes de CD4 <14% y al intervalo entre 14-28%, así como el consumo de más de 20 cigarrillos/día; mientras que los que presentan CE estarían asociados con porcentajes <14% CD4/mm³ y al consumo mayor de 80 gramos de alcohol/día.

7- Existe una correlación significativa entre la colonización oral por *C. albicans* y el recuento/porcentaje de linfocitos CD4 en sangre periférica, pero no con la carga viral del paciente adulto infectado por el VIH.

7.- BIBLIOGRAFÍA

7.- BIBILIOGRAFÍA

- Abu Elteen KH, Abu Alteen RM.** The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers. *New Microbiol* 1998; 21(1): 41-8.
- Aguirre JM, Bagán JV, Ceballos A.** Infecciones micóticas orales. En: *Terapéutica antimicrobiana en odontoestomatología*. Liébana J, Bagán JV. Ed. Madrid: Beecham, 1996: 311-31.
- Aguirre JM, Ribacoba L, Echebarria MA, San-Millán R, Martínez-Conde R, Quindós G.** Queilitis angular en pacientes españoles infectados por VIH: una frecuente lesión oral asociada a *Candida*. *Medicina Oral* 1997; 2: 201-8.
- Alapont M, Aguirre JM, López VJ, Vallejo G, Echebarria MA.** Alteraciones orales más representativas en pacientes infectados por VIH en Bizkaia. *Rev Vasca de Odontoestomatología* 1996; 137: 989-1000.
- Alcamí J, Laín T, Folgueira L.** Absolute dependence on kB responsive elements for initiation and tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes. *EMBO J* 1996; 14: 1552-60.
- Allen CM.** Diagnosing and managing Oral Candidosis. *JADA*, 1992; 123: 77-82.
- Anil S, Challacombe SJ.** Oral lesions of HIV and AIDS in Asia: an overview. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl 1): 36-40.
- Arendorf TM, Bredekamp B, Cloete C, Wood R, O'Keefe.** Intergroup comparisons of oral lesions in HIV-positive South Africans. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl1): 54-7.
- Arendorf TM, Bredekamp B, Cloete CAC, Sauer G.** Oral manifestation of HIV-infection in 600 South Africans patients. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 176-9.
- Arendorf TM, Walker DM.** The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol* 1980; 25: 1-10.
- Axell T, Samaranayake LP, Reichart PA, Olsen I.** A proposal for reclassification of oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 4(2): 111-2.
- Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarocha M.** *Medicina oral*. Ed. Masson S.A. 1995.
- Bagán JV, Milian MA, Lloria E, Jiménez Y.** Candidiasis oral en el paciente VIH positivo. *Av Odontoestomatol* 1997; 13(Suppl.A): 159-66.
- Baggiolini M, Dewald B, Moseer B.** Interleukin 8 and related chemotactic cytokines CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 1994; 55: 97-179.
- Baltimore D.** Viral RNA dependent DNA polymerase. *Nature* 1970; 226: 1211-3.
- Baqui AA, Turng BF, Falkler WA, Meiller TF.** Association of acute oral disease with viral load in HIV+ patients. *Abstr Gen Meet Am Soc Microbiol* 1998; 17(21): 518.(abstract no. V-31)
- Barchiesi F, Giacometti A, Arzeni D.** Fluconazol y Ketoconazol en el tratamiento de la candidiasis oral y esofágica en pacientes con SIDA. *J Chemother* 1992; 4: 381-6.
- Barchiesi F, Najvar LK, Luther MF, Scalise G, Rinaldi MG, Graybill JR.** Variation in fluconazole efficacy for *Candida albicans* strains sequentially isolated from oral cavities of patients with AIDS in an experimental murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1317-20.

- Barone R, Ficarra G, Ganglioti D, Orsi A, Mazzotta F.** Prevalence of oral lesions among HIV-infected intravenous drug users and other risk groups. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 169-73.
- Barr CE, López MR, Rua-Dobles A, Miller LK, Mathur-Wagh U, Turgeon LR.** HIV-associated oral lesions, immunologic, virologic and salivary parameters. *J Oral Pathol Med* 1992;21:295-8.
- Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F.** Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 225:63-6.
- Bartlett JG.** Medical management of HIV infection. Johns Hopkins University. Department of Infectious Diseases, Ed: Port City Press, 1323 Greenwood Road, Baltimore (USA), 1998.
- Barton JR, Riad MA, Gaze MN, Maran AGD, Ferguson A.** Mucosal immunodeficiency in smokers and in patients with epithelial head and neck tumours. *Gut* 1990; 31: 378-82.
- Barturen B, Quindós G, San Millán R.** Distribución de los serotipos de *Candida albicans* en aislamientos clínicos de personas inmunocompetentes e inmunodeprimidas. *Rev Iberoam Micol* 1996; 13: 10-3.
- Bascones A, Manso FJ.** Infecciones orofaciales. Diagnóstico y tratamiento. Madrid: Ediciones Avances S.L. 1994.
- Bastiaan RJ, Reade PC.** The prevalence of *Candida albicans* in the mouths of tobacco smokers with and without oral mucous membrane keratoses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 276-83.
- Begg MD, Panageas KS, Mitchell-Lewis D, Bucklan RS, Phelan JA, Lamster IB.** Oral lesions as markers of severe immunosuppression in HIV-infected homosexual men and injection drug users. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 82: 276-83.
- Begg MD, Lamster IB, Panageas KS, Mitchell-Lewis D, Phelan JA, Grbic JT.** A prospective study of oral lesions and their predictive value for progression of HIV disease. *Oral Diseases* 1997; 3: 176-83.
- Berg FT.** Torsk hos Barn. Stockholm: Hjerta LJ, 1846.
- Bergbrant ML, Faergemann J.** Quantitative cultures of *Candida* from mouthwash fluid in HIV-infected patients: a longitudinal study. *Mycoses* 1997; 40(9-10): 377-80.
- Berkout CM.** De Schimmefgeslachten Monilia, Oidium, Oospora, en Torula [Dissertation]. University of Utrecht, 1923.
- Blatt SP, Lucey CR, Butzin CA, Hendrix CH, Lucey DR.** Total lymphocyte count as a predictor of absolute CD4+ count and CD4+ percentage in HIV-infected persons. *JAMA* 1993; 269:622-6.
- Bodey GP.** Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis* 1992; 14(Suppl 1): S161-9.
- Boletín Oficial del Estado.** Resolución 6/9/85: Controles obligatorios para industrias fraccionadoras de plasma, fabricantes e importadores de hemoderivados, publicada el 10 septiembre 1985.
- Boletín Oficial del Estado.** Orden Ministerial 18/2/87: Regulación de la hemodonación en los bancos de sangre, publicada el 20 febrero 1987.
- Brady LJ, Walker C, Oxford GE, Stewart C, Magnusson I, McArthur W.** Oral diseases, mycology and periodontal microbiology of HIV-1 infected women. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11(6): 371-380.

Brattegaard K, Koudio J, Adom M, Doorly R, George J, De Cock K. Rapid and simple screening and supplemental testing for HIV-1 and HIV-2 infections in west Africa. *AIDS* 1993; 7: 883-5.

Brawner DL, Cutler JE. Oral *Candida albicans* isolates from nonhospitalized normal carries, immunocompetent hospitalized patients and immunocompromised patients with or without AIDS. *J Clin Microbiol* 1989; 5(6): 1335-41.

Brostoff J, Scadding GK, Male DK, Roitt IM. *Inmunología clínica*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994.

Budtz-Jorgensen E. Clinical aspects of *Candida* infection in denture wearers. *J Am Dent Assoc* 1978; 96: 474-9.

Budtz-Jorgensen E. A) Etiology, pathogenesis, therapy, and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 61-9.

Budtz-Jorgensen E. B) *Candida*-associated denture stomatitis and angular cheilitis. En: *Oral Candidosis*. Samaranayake LP., Macfarlane T.W. Ed. London: Butterworth & Co, 1990:156-83.

Budtz-Jorgensen E. C) Histopathology, immunology, and serology of oral yeast infections: diagnosis of oral candidosis. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 37-43.

Burcham J, Marmor M, Dubin N. CD4% is the best predictor of development of AIDS in a cohort of HIV-infected homosexual men *AIDS*, 1991; 5: 365-72.

Cahn P, Casariego Z, Perez H. Erythematous candidiasis: early clinical manifestation in HIV-reactive patients [Abstract]. Presented at Fifth International Conference on AIDS; 1989; Montreal.

Campo J, Bascones A. Candidiasis oral asociada a la infección por VIH: significado pronóstico. *Avances en Odontoestomatol* 1996; 12: 95-103.

Campo J, Del Romero J, García S, Menéndez B, Bascones A. Aspectos clínicos, microbiológicos e inmunológicos de la candidosis oral en pacientes infectados por el VIH. *Av Odontoestomatol* 1998; 14: 145-58.

Cannon RD, Holmes AR, Manson AB, Monk BC. Oral *Candida*: clearance, colonization, or candidiasis?. *J Dent Res* 1995; 74(5): 1152-60.

Cantorna MT, Balish E. Role of CD4+ lymphocytes in resistance to mucosal candidiasis. *Infect Immun* 1991; 59(7): 2447-55.

Cartledge JD, Denning DW, Dupont B, Clumeck N, De Wit S, Midgley J, Hawking DA, Gazzard BG. Treatment of HIV-related fluconazole-resistant oral candidosis with D0870, a new triazole antifungal. *AIDS* 1998; 12: 411-6.

Casariego Z, Cahn P, Perez H. Oral pathology in 105 HIV-reactive patients in Buenos Aires [Abstract]. Presented at Fifth International Conference on AIDS, 1989; Montreal.

Casariego Z, Ben G. Manifestaciones bucales de la infección por VIH en Argentina: estudio de 1.889 casos. *Medicina Oral* 1998; 3: 271-6.

Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. A) Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a spanish population. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 523-6.

Ceballos A, Aguirre JM, Echebarria MA, Ceballos L. B) Prevalencia y distribución de las candidosis orales en pacientes con SIDA establecido. *Medicina Oral* 1996; 1: 6-10.

Ceballos A, Aguirre JM, Bagán JV. Alteraciones orales en pacientes infectados por VIH con menos de 200 linfocitos CD4. *Av Odontoestomatol* 1997; 13(Suppl.A): 119-28.

Ceballos A, Antúñez JM, Aguirre JM, Bagán JV, Ceballos L. Lesiones orales asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una población de 510 enfermos. *Medicina Oral* 1998; 3(4): 199-206.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national report in United States. *MMWR* 1985; 34: 22-75.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention. A) Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *MMWR*, 1992; 41: 1-11.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention. B) 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (No. RR-17): 1-20.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 1998; 47(RR-5): 42-82.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 1999; 5(May): 26.

Cerncéa P, Crépy C, Kuffer R, Mascaro JM, Badillet G, Marie JL. Aspects peu connus des candidoses buccale. Les candidoses à foyer multiples de la cavité buccale. *Rév Stomatol Chir Maxillofac* 1965; 66:103-38.

Challacombe SJ. Immunologic aspects of oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 202-10.

Chandrasekar PH, Molinari JA. Oral candidiasis: fore runner of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 532-4.

Chevret S, Roquin H, Ganne P, Lefrere J. Prognostic value of an elevated CD8 lymphocyte count in HIV infection. Result of a prospective study of 152 asymptomatic HIV-positive individuals. *AIDS* 1992; 6: 1349-52.

Chimenos E, Puy D, López J. Fármacos antifúngicos utilizados en el tratamiento de las micosis. *Medicina Oral* 1998; 3(2): 14-26.

Choe H, Farzan M, Sun Y. The beta chemokine receptors CCR5 and CCR3 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996; 83: 1135-48.

Centro Nacional de Epidemiología. Registro Nacional de SIDA. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España a 31 de Diciembre. Informe trimestral nº 4, año 1998.

Clavel F, Guetard D, Brun-Bezinet F. Isolation of a new human retrovirus from west Africans patients with AIDS. *Science* 1986; 233: 343-6.

Cleary TG. Chronic mucocutaneous candidiasis. En: Bodey GP, Fainstein V, eds. *Candidiasis*. New York: Raven Press, 1985: 241-52.

Coleman D, Sullivan D, Harrington B, Haynes K, Henman M, Shanley D, Bennett D, Moran G, McCreary C, O'Neill L. Molecular and phenotypic analysis of *Candida dubliniensis*: a recently identified species linked with oral candidosis in HIV-infected and AIDS patients. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl1): 96-101.

Constantine N. Serologic test for the retrovirus: approaching a decade of evolution. *AIDS* 1993; 7: 1-13.

Coogan MM, Sweet SP, Challacombe SJ. Immunoglobulin A (IgA), IgA1, and IgA2 antibodies to *Candida albicans* in whole and parotid saliva in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Infect Immun Infection Immunity* 1994; 62(3): 892-6.

Cottone JA, Molinari JA. State-of-the-art infection control in dentistry. *J Am Dent Assoc* 1991; 122(9): 33-40.

Crockett DN, O'Grady JF, Reade PC. *Candida species* and *Candida albicans* morphotypes in erythematous candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 559-63.

Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. Predictive values of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immunodeficiency* 1991; 4: 770-6.

Cuttler JE. Putative virulence factors of *Candida albicans*. *Ann Rev Microbiol* 1991; 45: 187-218.

Dagleish AG, Beverley PC, Clapham PR. The CD4 antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 312: 763-7.

Darweazeh AMG, AL-Bashir A. Oral candidal flora in healthy infants. *J Oral Pathol Med* 1995; 24:361-4.

Deepe GS, Bullock WE. Immunological aspects of fungal pathogenesis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 567-79.

De Wit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989; i: 746-7.

Delgado W, Aguirre JM. Las micosis orales en la era del SIDA. *Rev Iberoame Micol* 1997; 14: 14-22.

Detels R, Visscher BR, Fahey JL. Predictors of clinical AIDS in young homosexual men in a high-risk area. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 271-6.

Dodd CI, Greenspan D, Katz MH, Westenhoe JL, Feigal DW, Greenspan JS. Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. *AIDS* 1991; 5: 1339-43.

Dragic T, Litwin V, Allaway GP. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-73.

Dromer F, Omprovisi L, Dupont B, Eliasiewicz M, Pialoux G, Fournier S, Feuillie V. Oral transmission of *Candida albicans* between partners in HIV-infected couples could contribute to dissemination of fluconazole-resistant isolates. *AIDS* 1997; 11: 1095-101.

Easterbrook PH. Non-progression in HIV infection. *AIDS* 1994; 8: 1179-82.

EEC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of HIV. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 97-100.

EEC-Clearinghouse on Oral Problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of HIV. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 289-91.

- Embretson J, Zupancic M, Ribas JL.** Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993; 362: 359-62.
- Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL.** Quantitative relationships between *Candida albicans* in saliva and the clinical status of human subject. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 475-6.
- Epstein JB, Freilich MM, Le ND.** Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 169-74.
- Espósito R, Ulberti FC, Cernuschi M.** Treatment of HIV positive patients with oropharyngeal and/or esophageal candidiasis: the result of a double blind study. *Int Conf AIDS, Montreal, 1989: Abstr ThBP MBP* 96.
- Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D.** Natural history in HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124(7): 654-63.
- Fahey JL, Taylor JMG, Detels R.** The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322: 166-72.
- Feigal DW, Overbry GL, Greenspan D.** Oral lesions and immune function with and without HIV infection. *J Dent Res* 1989 68(65): 190[Abstract].
- Feigal DW, Katz MH, Greenspan D.** The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. *AIDS* 1991; 5: 519-25.
- Felix DH, Wray D.** The prevalence of oral candidiasis in HIV-infected individuals and dental attenders in Edinburg. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 418-20.
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE.** HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-7.
- Fetter A, Partisani M, Koenig H, Kremer M, Lang JM.** Asymptomatic oral *Candida albicans* carriage in HIV-infection: frequency and predisposing factors. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 57-9.
- Ficarra G.** Adquisiciones recientes sobre lesiones orales y virus VIH(SIDA). *Rev Eur Odontostomatología* 1993; 49-52.
- Fortún J.** Diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones causadas por hongos en el paciente VIH positivo. *Rev Clin Esp* 1995; 195(Suppl 3): 4-14.
- Fotos PG, Vincent SD, Hellstein JW.** Oral candidosis: Clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 41-9.
- Franker CK, Lucartorto FM, Johnson BS, Jacobson JJ.** Characterization of the mycoflora from oral mucosal surfaces of some HIV-infected patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 683-7.
- Galai N, Vlahov D, Margolick JB, Chen K, Graham NMH, Muñoz A.** Changes in markers of disease progression in HIV-1 seroconverters: a comparison between cohorts of injecting drug users and homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8: 66-74.
- Galai N, Park LP, Wesch J, Visscher B, Riddler S, Margolick JB.** Effect of smoking on the clinical progression of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14:451-8.
- Gale CA, Bendel CM, McClellan M, Hausen M, Becker JM, Berman J, Hostetter MK.** Linkage of adhesion, filamentous growth and virulence in *Candida albicans* to a single gene, INT1. *Science* 1998;10: 7-16.

- García-Pola MJ, García-Martín JM, López JS.** Factores etiológicos del cancer oral. Rev Europ Odontoest 1991; 3: 103-10.
- Gatell JM, Buira E, Soriano A, Tortajada C, Lozano L, García F, Martienz E.** Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por el VIH. En: Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento. 1998: 50-73.
- Gaynor R.** Cellular factors involved in the regulation of HIV-1 expression. AIDS 1992; 6: 347-63.
- Gillespie GM, Mariño R.** Oral manifestations of HIV infection: a Panamerican perspective. J Oral Pathol Med 1993; 22: 2-7.
- Glick M, Muzyka BC, Lurie D, Salkin LM.** Oral manifestation associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 77: 344-9.
- Goedert JJ, Biggar RJ, Melbye M.** Effects of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. JAMA 1987; 257: 331-4.
- Gottlieb MS, Schroff R, Scaentex HM.** *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular. N Engl J Med 1981; 305: 1425-31.
- Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, Wheat LJ, Carey J, Leviton I, Hewitt RG.** Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. Am J Med 1998; 104(1): 33-9.
- Greene WC.** The molecular biology of human immunodeficiency virus type infection. N Engl J Med 1991; 324: 308-17.
- Greenspan D, Greenspan JS, Pindborg JJ, Schiodt M.** AIDS and dental team. Copenhagen. Munjsgaard 1986.
- Greenspan D, Overby G, Feigal DW, MacPhail L, Miyasaki S, Greenspan JS.** Sites and relative prevalence of hairy leukoplakia, pseudomembranous candidiasis and erythematous candidiasis. J Int Conf AIDS, Montreal, 1989 [Abstract] ThBP 320.
- Greenspan D, Schiodt M, Greenspan JS, Pindborg JJ.** AIDS and the mouth. Copenhagen: Munksgaard, 1990.
- Greenspan D, Greenspan JS.** Management of the oral lesions of HIV infection. JADA 1991; 122: 26-32.
- Greenspan JS.** A) Initiatives in oral acquired immunodeficiency syndrome research. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73(2): 244-6.
- Greenspan JS, Barr CE, Sciubba JJ, Winkler JR.** B) Oral manifestations of HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73: 142-4.
- Greenspan D.** Treatment of oral candidiasis in HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 211-5.
- Greenspan D, Shiriaw PJ.** Management of the oral mucosal lesions seen in association with HIV infection. Oral Dis 1997; 3(Suppl1): 229-34.
- Greenspan JS.** Sentinels and signposts: the epidemiology and significance of the oral manifestations of HIV disease. Oral Dis 1997; 3(Suppl1): 13-7.

- Greenspan D, Komaroff E, Alves M, Phelan JA, Navazesh M, Redford M, Greenblatt R.** Oral mucosal lesions, CD4 count, viral load and other covariates in women enrolled in the Women's Interagency HIV Study. *Int Conf AIDS* 1998; 12: 1054.(Abstract no. 60299)
- Gritti FM, Raise E, Vannini V, Di Giandomenico G, Lanconi G.** Fluconazole treatment for fungal infections in ARC and AIDS. Montreal: 5th International Conference of AIDS. Abstract n° MBP96, 1989.
- Hauman CHJ, Medsci B, Medsci M, Thompson IOC, Theunissen F, Wolfaardt P.** Oral carriage of *Candida* in healthy and HIV-seropositive persons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76(5): 570-2.
- Hay KD.** Candidosis of oral cavity. *Drugs* 1988; 36: 633-42.
- Heald AE, Cox GM, Shell WA, Bartlett JA.** Oropharyngeal yeast flora and the fluconazole resistance in HIV-patients receiving long term continuous versus intermittent fluconazole therapy. *AIDS* 1996; 10: 263-8.
- Hippocrates , Adams F.** Epidemics, book 3, ca 460-377 BC, Baltimore; Williams and Wilkins, 1939.
- Ho DD.** Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995; 333: 450-1.
- Ho DD.** Viral counts in HIV infection. *Science* 1996; 272:1124-5.
- Hoegl L, Schonian G, Ollert M, Korting HC.** *Candida sake*: a relevant species in the context of HIV-associated oropharyngeal candidosis?. *J Mol Med* 1998; 76: 70-3.
- Holmberg K, Meyer RD.** Fungal infections in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 179-92.
- Holmstrup P, Besserman M.** Clinical, therapeutic and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 388-95.
- Holmstrup P, Axell T.** Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 57-60.
- Hostetter MK.** Adhesion and morphogenesis in *Candida albicans*. *Pediatr Res* 1996; 45: 187-218.
- Imam N, Carpenter ChCJ, Mayer KH, Fisher A.** Hierarchical pattern of mucosal *Candida* infections in HIV-seropositive women. *Am J Med* 1990; 89: 142-6.
- Jandourek A, Vaishampayan JK, Vazquez JA.** Efficacy of melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole refractory oral candidiasis in AIDS patients. *AIDS* 1998; 12(9): 1033-7.
- Jansson M, Popovic M, Karlsson A.** Sensitivity to inhibition by β -chemokines correlates with biological phenotypes of primary HIV-1 isolates. *Proc Ntl Acad Sci USA* 1996; 93: 15382-7.
- Just-Nübling G, Gentschew G, Meissner K, Odelwald J, Staszewski S, Helm EB.** Fluconazole prophylaxis of recurrent oral candidiasis in HIV-positive patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 917-21.
- Kaplan JE, Spira TJ, Fishbein DB, Pinsky PF, Schonberger LB.** Lymphadenopathy syndrome in homosexual men. *JAMA* 1987; 257: 355-7.
- Kaslow RA, Phair JP, Friedman HB.** Infection with human immunodeficiency virus: clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. *Ann Intern Med* 1987; 107: 474-80.

- Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J.** Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis. *AIDS* 1992; 6: 95-100.
- Keenlyside RA, Johnson AM, Mabey DCW.** The epidemiology of HIV-1 infection and AIDS in women. *AIDS* 1993; 7(Supl.): 583-90.
- Keet IPM, Krijnen P, Koot M, Lange JMA, Miedema F, Goudsmit.** Predictions of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993; 7: 51-7.
- Kessler HA, Landay A, Pottage JC, Benson CA.** Absolute number versus percentage of T-helper lymphocytes in human immunodeficiency virus infection [letter]. *J Infect Dis* 1990; 161: 356-7.
- Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S.** T-lymphocytes T4 molecule behaves as a receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984; 312: 767-71.
- Klein RS.** Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the AIDS. *N Engl J Med* 1984; 311: 354-8.
- Koks CHW, Shepens MHJ, Burger DM, Underberg WJM, Mulder JW, Meenhorst PL, Beijnen JH.** Drug development report (9): fluconazole in the treatment and prophylaxis of oral candidosis in HIV-infected patients. *J Drug Dev* 1993; 5: 235-49.
- Kolokotronis A, Kioses V, Antoniadis D, Mandraveli K, Doutsos I, Papayanotou P.** Median rhomboid glossitis, an oral manifestation in patients infected with HIV. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 36-40.
- Korting HC, Ollert M, Georgii A, Froschi M.** In vitro susceptibilities and biotypes of *Candida albicans* isolates from the oral cavities of patients infected with HIV. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2626-31.
- Kozac SL, Platt EJ, Madani N.** CD4, CXCR4 and CCR5 dependencies for infections by primary patient and laboratory-adapted isolates of the HIV-1. *J Virol* 1997; 71: 873-82.
- Krogh P, Hald B, Holmstrup P.** Possible mycological etiology of oral cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1543-8.
- Krogh P.** The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 85-8.
- Laguna F, Vergara A, Berenguer J, Sabals P.** Prevención de las infecciones por *Candida*. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1995; 13(2): 15-9.
- Lamster IB, Begg MD, Mitchel-Lewis D.** Oral manifestation in homosexual men and intravenous drug users. Study design and relationship of epidemiologic, clinical, and immunologic parameters to oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 163-74.
- Langenbeck B.** Auffindung von Pilzen aus der Scheinhaut der Speiseröhre einer Typhus-Leiche. *Neue Not Geb Natur-u-Heilk (Froriep)* 1839; 12: 145-7.
- Langford AA, Reichart P, Pohle HD.** Oral manifestations associated with HIV infection. 4. Int Conf AIDS, Stockholm, 1988: Abstr 7578.
- Laskaris G, Hadjivassiliou M, Stratigos J.** A) Oral signs and symptoms in 160 Greek HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 120-3.
- Laskaris G, Potouridou I, Laskaris M, Stratigos J.** B) Gingival lesions on HIV infection in 178 Greek patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 168-71.

Legott PJ, Mastrucci MT, MacPhail A. Oral lesions in children with HIV infection [Abstract]. Presented at VI International Conference on AIDS, 1990; San Francisco.

Legott PJ. Oral manifestations of HIV infection in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 187-92.

Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS* 1993; 7: 1401-10.

Le TP, Tribble DR, Zhou SYJ, Malone L, Chung RC, Rusnak JM, Wagner KF. Clinical significance of discordant CD4 count and CD4 percentage in HIV-infected individuals. *AIDS* 1997; 11: 1395-1413.

Lewis MAO, Samaranayake LP, Lamey PJ. Diagnosis and treatment of oral candidosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 996-1002.

Lifson AR, Hessel NA, Buchbinder SP, Holmberg SD. The association of clinical conditions and serologic tests with CD4+ lymphocyte counts in HIV-infected subjects without AIDS. *AIDS* 1991; 5: 1209-15.

Lifson AR, Hilton JF, Westenhouse JL, Canchola AJ, Samuel MC, Katz MH, Buchbinder SP, Hessel NA, Osmond DH. Time from HIV seroconversion to oral candidiasis or hairy leukoplakia among homosexual and bisexual men enrolled in three prospective cohorts. *AIDS* 1994; 8: 73-9.

Little JW, Melnick SL, Rhame FS. Prevalence of oral lesions among individuals with asymptomatic human immunodeficiency virus infection and early AIDS-related complex. *Gen Dent* 1994; 42(9): 446-50.

López Vicente J, Vallejo G, Alanpont M, Echebarria MA, Aguirre JM. Hábito tabáquico y alteraciones orales en pacientes infectados por VIH. Granada: II Congreso Europeo de Medicina Oral, 1994.

Lozada F, Silverman S, Migliorati CA, Conant MA, Volberding PA. Oral manifestations of tumour and opportunistic infections in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): finding in 53 homosexual men with Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 491-4.

Lynch DP. Oral Candidiasis: History, classification and clinical presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 189-93.

Maden C, Hopkins SG, Lafferty WE. Progression to AIDS or death following diagnosis its a class IV non-AIDS disease: utilization of a surveillance database. *J Acq Immune Deficiency Syndromes* 1994; 7: 972-7.

Malone JL, Simms TE, Gray GC, Wagner KF, Burge JR, Burke DS. Sources of variability in repeated T-helper lymphocytes counters from human immunodeficiency virus type 1- infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycles are important. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 144-51.

Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Point prevalence of oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant *Candida* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1997; 25(4): 843-6.

McAlpine L, Parry J, Tosswill J. Evaluation of an EIA for combined detection of antibodies to HIV-1, HIV-2, HTLV-I and HTLV-II. *AIDS* 1992; 6: 387-91.

McCarthy GM, Mackie I, Koval J, Daley T. Risk factors associated with HIV-related candidiasis [Abstract]. *J Dent Res* 1990; 69: 1445.

- McCarthy GM, Mackie ID, Koval J, Sandhu HS, Daley TD.** Factors associated with increased frequency of HIV-related oral candidiasis. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 332-6.
- McCarthy GM.** Host factors associated with HIV-related oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 181-6.
- McCune JM.** Viral latency in HIV disease. *Cell* 1995; 82: 183-8.
- McFarlane TW, Helnarska SJ.** The microbiology of angular cheilitis. *Br Dent J* 1976; 140: 403-6.
- McNeil J, Kan V.** Oral yeast colonization of HIV-infected outpatients. *AIDS* 1995; 9(3): 301-2.
- Medoff G, Kobayashi GS.** Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N Engl J Med* 1980; 302: 145-55.
- Melbye M, Schonheyder H, Kestens L.** Carriage of oral *Candida albicans* associated with a high number of circulating suppressor T lymphocytes. *J Infect Dis* 1985; 152: 1356-7.
- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR.** Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-9.
- Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P.** Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70.
- Melnick SL, Engel D, Truelove E.** Oral mucosal lesions: associations with the presence of antibodies to the human immunodeficiency virus. *Oral Surg* 1989; 68: 37-43.
- Melnick SL, Hannan P, Decher L, Little JW, Rhome FS, Balfour HH.** Increasing CD8+ T lymphocytes predict subsequent development of intraoral lesions among individuals in the early stages of infection by the human immunodeficiency virus. *J Acq Immune Deficiency Syndromes* 1991; 4: 1199-1207.
- Monasterio FJ.** Alteraciones orales y presencia de levaduras en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco (E.H.U.) Bilbao, 1994.
- Moniaci D, Greco D, Flecchia G, Raiteri R, Sinico A.** Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-1 related oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 477-81.
- Montella F, Pezzotti P, Di Sora F, Recchia O, Lauria F, Rezza G.** Improving the prognostic value of CD4+ count using IgA and clinical signs in HIV-seropositive i.v. drug users. *Infection* 1997; 25(2): 117-20.
- Muller F, Froland SS, Brandtzaeg P, Fagerhol MK.** Oral candidiasis is associated with low levels of parotid calprotectin in individuals with infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 16(2): 301-2.
- Murray HW, Hillman JK, Rubin BY.** Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections. *N Engl J Med* 1985; 313: 1504-10.
- Newell M, Peckham C.** Risk factors for vertical transmission of HIV-1 and early markers of HIV-1 infection in children. *AIDS* 1993; 7(Suppl 1): 591-7.
- Newman SL, Flanigan TP, Fisher A, Rinaldi MG, Stein M, Vigilante K.** Clinically significant mucosal candidiasis resistant to fluconazole treatment in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 684-6.

- Ng TTC, Denning DW. Fluconazole resistance in *Candida* in patients with AIDS: a therapeutic approach. *J Infect* 1993; 26: 117-25.
- Nguyen NT, Lalonde B. La candidiasis bucal. Diagnóstico y tratamiento farmacológico. *Rev Eur Odontoestomatol* 1995: 53-6.
- Nielsen H, Bentsen KD, Hojtvad L, Willemoes EH, Scheutz F, Schiodt M, Stolze K, Pindborg JJ. Oral candidiasis and immune status of HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 140-3.
- Nittayananta W, Chungpanich S. Oral lesions in a group of Thai people with AIDS. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl1): 41-5.
- Odds FC. *Candida* and candidosis p 76. Leicester: Leicester University Press, 1979.
- Odds FC. *Candida* and candidosis: a review of the bibliography. Londres: Ballier Tindall W.B. 1988.
- Ohman SC, Dahlen G, Moller A, Ohman A. Angular cheilitis: a clinical and microbial study. *J Oral Pathol* 1985; 15: 213-7.
- Olea D. Presencia de *Candida albicans* y su relación con los valores de CD4 en pacientes con infección por VIH. Granada: Tesis doctoral Universidad de Granada, 1995.
- OMS/ONUSIDA. La epidemia de SIDA: situación en diciembre de 1998. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA.
- Palacio H, Hilton JF, Canchola AJ, Greenspan D. Effect of cigarette smoking on HIV-related oral lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14:338-42.
- Palmer GD, Robinson SJ. Aetiological factors for oral manifestations of HIV infection. *Oral Dis* 1996; 2: 193-7.
- Pankhurst C, Peakman M. Reduced CD4+ cells and severe oral candidiasis in absence of HIV infection. *N Engl J Med* 1992; 328: 327-35.
- Pantaleo G, Graziosi C, Fauci A. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 327-35.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-6.
- Phair JP, Munoz A, Detels R. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *NEJM* 1990; 322: 161-5.
- Phelan JA, Saltzman BR, Friedland GH, Klein RS. Oral finding in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 50-6.
- Phelan JA, Begg MD, Lamster IB, Gorman J, Mitchell-Lewis D, Bucklan RD, El-Sadr WM. Oral candidiasis in HIV infection: predictive value and comparison of findings in injecting drug users and homosexual men. *Oral Pathol Med* 1997; 26: 237-43.
- Picard L, Simmons G, Power C. Multiple-extracellular domains of CCR5 contribute to HIV -1 entry and fusion. *J Virol* 1997; 71: 5003-11.
- Pindborg JJ. A) Classification of oral lesions associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 292-5.
- Pindborg JJ, Nielsen H. B) Significance of oral lesions: oral candidosis. *J Dent Res* 1989; 68: 859.

- Pinilla J, Gimeno C, Soto MJ, Anton F, Labarga P, Milazzo A.** Asociación de candidiasis orofaríngea esofágica en el SIDA y su relación con el estado de inmunodepresión. *Am Med Intern* 1992; 9: 571-2.
- Plettenberg A, Reisinger E, Lenzner U.** Oral candidosis in HIV-infected patients. Prognostic value and correlation with immunological parameters. *Mycoses* 1990; 33: 421-5.
- Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A.** Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415.
- Polk BF, Fox R, Brookmeyer R.** Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987; 316: 61-6.
- Pollock JJ, Santarpia RP, Heller HM, Xu L, Kamalakshi L, Fuhrer J.** Determination of salivary anticandidal activities in healthy adults and patients with AIDS: a pilot study. *J Acq Immune Deficiency Syndromes* 1992; 5: 610-8.
- Polo RM, Laguna F, Verdejo J.** Infecciones fúngicas en pacientes infectados por el VIH. *Pub Of SEISIDA* 1993; 4(5): 289-94.
- Pontón J.** Diagnóstico de laboratorio de la candidiasis. *Gac Med Bilbao* 1992; 89:183-185.
- Pontón J.** Avances en el diagnóstico de laboratorio de la candidiasis sistémica. *Rev Iberoam Micol* 1996; 13(S1): S16-19.
- Popovic M, Sarngadharan MG, Read E.** Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 225: 497-500.
- Porter SR, Luker J, Scully C, Glover S, Griffiths MJ.** Orofacial manifestations of a group of British patients infected with HIV-1. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 42-6.
- Quindós G, San Millán R, Burgos A.** Evaluación de la sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de los serotipos A y B de *Candida albicans* mediante el método ATB Fungus®. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 209-12.
- Quindós G, Pontón J.** Candidiasis de la cavidad oral: etiología. *Medicina Oral* 1996; 2: 21-31.
- Ramírez-Amador V, González M, de la Rosa E, Esquivel L, Volkow P, Ochoa FJ, Meneses A, Mohar A.** Oral finding in Mexican AIDS patients with cancer. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 87-91.
- Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Ponce de León S, Ponce de León S.** Prognostic value of oral candidosis and hairy leukoplakia in 111 Mexican HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 206-11.
- Rees T.** Oral effects of drug abuse. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992; 3: 163-84.
- Reichart PA, Gelderblom HR, Becker J, Kuntz A.** AIDS and the oral cavity. The HIV-infection: virology, etiology, origin, immunology, precautions and clinical observations in 110 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 129-53.
- Reichart PA, Schmidt-Westhausen A, Samaranayake LP, Philipson HP.** *Candida*-associated palatal papillary hyperplasia in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 403-5.
- Reichart PA, Philipson HP, Schmidt-Westhausen A, Samaranayake L.** Pseudomembranous oral candidosis in HIV infection: Ultrastructural finding. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 276-81.

- Rhoads JL, Wright DC, Redfield RR, Burke DS.** Chronic vaginal candidiasis in women with human immunodeficiency virus infection. *JAMA*, 1987; 257: 3105-7.
- Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup A.** Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 406-12.
- Rippon JW.** Medical mycology. 2ª Ed. Philadelphia:WB Saunders, 1982.
- Robinson PG, Challacombe SJ, Sheiban A, Zakrewska JM.** Is erythematous candidiasis associated with advanced HIV disease?. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl1): 116-8.
- Rompalo A, Smith DK, Warren D, Schoenbaum EE, Schuman P, Carpenter CJ.** HIV-related symptoms by injection drug use (IDU) after accounting for CD4+ count and viral load in women. *Int Conf AIDS* 1998; 12: 433.(Abstract no. 23456)
- Rose JA.** Aetiology of angular cheilosis. Iron metabolism. *Br Dent J* 1968; 125: 67.
- Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R.** Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. *NEJM* 1990; 317: 1297-1302.
- Roux G, Linossier G.** Recherches morphologiques sur le champignon du muguet. *Arch Med Exp Anat Pathol* 1890;2: 62-87.
- Ruechel R.** Virulence factors of *Candida species*. En Samaranayake LP, MacFarlane TW. *Oral candidosis*. London: Wrieth-Butterworth &Co., 1990: 47-65.
- Russotto SB.** The role of *Candida albicans* in the pathogenesis of angular cheilosis. *J Prosthet Dent* 1980; 44: 243-6.
- Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs RW, Poscher ME, Jacobsen DM, Shaw GM, Richman DD.** HIV viral load markers in clinical practice. *Nature Medicine* 1996; 2: 625-9.
- Samaranayake LP, MacFarlane TW, Lamey PJ, Ferguson MM.** A) A comparison of rinse culture and imprint culture technique for the detection of oral yeast carriage. *J Oral Pathol* 1986; 15: 251-4.
- Samaranayake L.** B) Nutritional factors and oral candidosis. *J Oral Pathol* 1986;15:61-5.
- Samaranayake L, Holmstrup P.** A)Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 554-64.
- Samaranayake LP, Pindborg JJ.** B) Hairy leukoplakia (Editorial). *Br Med J* 1989; 4298: 270-1.
- Samaranayake LP, MacFarlane TW.** A)Oral candidosis. 1ª ed. Cambridge: Butterworth, 1990.
- Samaranayake LP, Yaakob HB.** B)Classification of oral candidosis. En. *Oral Candidosis*. Samaranayake L.P., Macfarlane T.W., Ed. London: Butterworth & Co, 1990.
- Samaranayake L.** Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 171-80.
- Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, Zarins LT, Ridenour GL, Tiballi RN, Kauffman CA.** Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med* 1994; 97: 339-46.
- Schiodt M, Bakilan PB, Hiza JFR.** Oral candidiasis and hairy leukoplakia correlate with HIV infection in Tanzania. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 591-6.
- Schiodt M.** HIV-associated salivary gland disease: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 164-7.

Schmidt-Westhausen A, Grünewald T, Reichart PA, Pohle HD. Oral manifestations in 70 German HIV-infected women. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl1): 28-30.

Schoofs AG, Odds FC, Colebunders R, Ieven M, Goossens H. Cross-sectional study of oral *Candida* carriage in a human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive population: predisposing factors, epidemiology and antifungal susceptibility. *Mycoses* 1998; 41(5-6): 203-11.

Schulten EAJM, Ten Kate RW, Van der Waal I. Oral manifestations of HIV infection in 75 dutch patients. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 42-6.

Schulten EAJM, Ten Kate RW, Van der Waal I. Oral findings in HIV-infected patients attending a department of internal medicine: the contribution of intraoral examination towards the clinical management of HIV disease. *Q J Med* 1990; 76: 741-5.

Scully C, Epstein JB, Porter S, Luker J. Recognition of oral lesions of HIV infection, 1. Candidosis. *Br Dent J* 1990; 169: 295-6.

Scully C, Laskaris G, Porter SR, Pindborg JJ, Reichart P. Oral manifestations of HIV infection and their mangement, I: More common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:158-66.

Scully C, Paes De Almeida O. Orofacial manifestations of the systemic mycosis. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 289-94.

Scully C. The HIV global pandemic. The development and emerging implications. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl1): 1-6.

Shepherd MG. The pathogenesis and host defense mechanisms of oral candidosis. *N Z Dent J* 1986; 2: 78-81.

Shiboski CH, Hilton JF, Greenspan D, Westnhouse JL, Derish P, Uranizan K. HIV-related oral manifestations in two cohorts of women in San Francisco. *J Acq Immune Deficiency Syndromes* 1994; 7: 964-71.

Shiboski CH. Epidemiology of HIV-related oral manifestations in women: a review. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl1):18-27.

Silverman S, Gallo JW, McKnigh ML, Mayer P, de Sanz S, Tan MM. Clinical characteristic and management responses in 85 HIV-infected patients with oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 82: 402-7.

Silverman S, Migliorati CA, Lozada F. Oral findings in people with or at high risk from AIDS; a study of 375 homosexual males. *JADA* 1986; 119: 187-92.

Simon F, Mauciere P, Roques P, Loussert-Ajaka I, Muller-Trutwin MC, Saragosti S, Georges-Courbot MC, Barré-Sinoussi F, Brun-Vezinet F. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nature Medicine* 1998; 4(9): 1032-7.

Soriano V, Gutiérrez M, Bravo R, González-Lahoz J. Diagnóstico serológico de la infección por el VIH-1. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 558-67.

Soriano V, Mas A, Gómez-Cano M, Villalba N, Bravo R, González-Lahoz J. Carga vírica y monitorización del tratamiento antirretrovírico. *Rev Clin Esp* 1996; 196(12): 80-5.

Soriano V, Gómez-Cano M, Mas A, Villalba N, Castilla J, Adrados M, Laguna F, Polo R, González-Lahoz J. Cuantificación de la viremia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con diferentes grados de inmunodepresión. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 810-3.

Soriano V, Holguín A, Gutiérrez M, Machuca A, Rodríguez-Rosado R, González-Lahoz J. Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH-1. Infección por otros retrovirus VIH-2, HTLV-I y HTLV-II. En : Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento. 1998; 102-7.

Stanley SK, Fauci AS. T cell homeostasis in HIV infection: Part of solution, or part of the problem. J Acquir Immunodeficiency 1993; 6:142-3.

Stenderup A. Oral mycology. Acta Odontol Scand 1990; 48: 3-10.

Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV infected individuals. Microbiology-UK 1995; 141 Part 7: 1507-21.

Tavitian A, Raufman JP, Rosenthal LE. Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Int Med 1986; 104: 54-5.

Taylor JMG, Fahey JL, Detels R, Giorgi JV. CD4 percentage, CD4 number and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. J Acquir Immune Defic Syndr 1989; 2: 114-24.

Temin HM, Mitzutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. Nature 1970; 226: 1211-3.

Torsander J, Morfeldt-Manosn L, Biberfeld G, Karlsson A, Putkonen PO, Wasserman J. Oral *Candida albicans* in HIV infection. Scand J Infect Dis 1987; 19: 291-5.

Touyz LZG, Peters E. Candidal infection of the tongue with nonspecific inflammation of the palate. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 63: 304-8.

Tsang PCS, Samaranayake LP, Philipsen HP, McCullough MM, Reichart PA, Schmidt-Westhausen A. Biotypes of oral *Candida albicans* isolates in human immunodeficiency virus-infected patients from diverse geographic locations. J Oral Pathol Med 1995; 24: 32-6.

Tsang PCS, Samranayake LP. Oral manifestations of HIV infection in a group of predominantly ethnic Chinese. J Oral Pathol Med 1999; 28: 122-7.

Tukutuku K, Muyembe -Tamfum L, Kayembe K. Prevalence of dental caries, gingivitis and oral hygiene in hospitalized AIDS cases in Kinshasa, Zaire. J Oral Pathol Med 1990; 19: 271-2.

Tumbarello M, Tacconelli E, Caldarola G, Morace G, Cauda R, Ortona L. Fluconazole resistant oral candidiasis in HIV-infected patient. Oral Dis 1997; 3(Suppl1): 110-2.

Tylenda CA, Larson J, Yeh C-K, Lane HC, Fox PC. High levels of oral yeasts in early HIV-1 infection. J Oral Pathol Med 1989; 18: 520-4.

UNAIDS, WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STD Surveillance. Report on the global HIV/AIDS epidemic. Genève, UNAIDS, WHO, diciembre 1997.

Van Der Waal I, Schulten EAJM, Pindborg JJ. Oral manifestations of AIDS: an overview. International Dental Journal 1991; 41: 3-8.

Van Gemen B, Kievits T, Nara P, Huisman HG. Qualitative and quantitative detection of HIV-1 RNA by nucleic acid sequence-based amplification. AIDS 1993; 7(Suppl.): S107-10.

Vázquez MJ. Aspectos clínico-patológicos en la cavidad oral de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Tesis doctoral 1998.

Verhofstede C, Reniers S, Wanzele F, Plum J. Evaluation of proviral copy number and plasma RNA level as early indicator of progression in HIV-1 infection: correlation with virological and immunological markers of disease. *AIDS* 1994; 8: 1421-7.

Vlahov D, Muñoz A, Solomon L, Astemborski J, Lindsay A, Anderson J, Galai N, Nelson KE. Comparison of clinical manifestations of HIV infection between male and female injecting drug users. *AIDS* 1994; 8(6): 819-23.

Volberding P. Quantification of HIV: clinical applications. *Lancet* 1996; 347: 71-3.

Walker DM, Arendorf TM. "*Candida* leukoplakia, chronic multifocal candidosis and median rhomboid glossitis. En: Oral Candidosis. Samaranayake LP, Macfarlane TW. Ed. London: Butterworth & Co, 1990.

Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, Saag MS, Shaw GM. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373: 117-22.

Williamson JJ. Diurnal variation of *Candida albicans* counts in saliva. *Aust Dent J* 1972; 17: 54-60.

Winkelstein W, Lyman DM, Padian N. Sexual practices and risk of infection by the human immunodeficiency virus. The San Francisco Men's Health Study. *JAMA* 1987; 257: 321-5.

Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF. Recovery of a replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997; 278: 1291-5.

Wray D, Felix DH, Cumming CG. Alteration of humoral responses to *Candida* in HIV infection. *Br Dent J* 1990; 168: 326-9.

Zeichl R. Candidiasis oral: una vieja enfermedad de preocupación creciente. *Educación continua. Compendium* 1990; 3: 27-35.

ABRIR ICONOGRAFÍA

